Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2015-09

Souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*

(also available in English)

Le 20 mars 2015

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2015-9F (publication imprimée)
H113-9/2015-9F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2015

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*? 2
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 6
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 7
Évaluation scientifique 9
1.0 La matière active, ses propiétés et ses utilisations 9
1.1 Description de la matière active 9
1.2 Propriétés physico-chimiques de la préparation commerciale et du produit technique . 10
1.3 Mode d'emploi 10
1.4 Mode d'action 10
2.0 Méthodes d'analyse 11
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme 11
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 11
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour produire les préparations 11
2.4 Méthodes de caractérisation et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 11
2.5 Méthodes de détection et de quantification des impuretés significatives dans le produit de fabrication 12
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de vie du microorganisme 12
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 12
3.1 Résumé sur la toxicologie et l'infectivité 12
3.1.1 Déclarations d'incident concernant la santé humaine et animale 19
3.1.2 Analyse des risques 19
3.2 Évaluation des risques découlant de l'exposition en milieu professionnel, de l'exposition en milieu résidentiel et de l'exposition occasionnelle 20
3.2.1 Exposition en milieu professionnel et risques connexes 20
3.2.2 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes 21
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 21
3.3.1 Aliments 21
3.3.2 Eau potable 22
3.3.3 Risques aigus et chroniques associés à l'exposition par le régime alimentaire pour les sous-populations sensibles 22
3.3.4 Exposition globale et risques connexes 23
3.3.5 Limites maximales de résidus 23
3.4 Effets cumulatifs 23

4.0 Effets sur l'environnement 24
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 24
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 25
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 26
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 30
4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement 32
5.0 Valeur 32
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 32
5.2 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit 32
5.3 Prise en compte des avantages 32
5.4 Utilisations appuyées 33
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 33
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 33
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé 33
7.0 Sommaire 35
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué 35
7.2 Santé et sécurité humaines 35
7.3 Risque environnemental 36
7.4 Valeur 36
8.0 Projet de décision d'homologation 36
Liste des abréviations 39
Annexe I 41
Tableau 1 Toxicité et infectivité du produit technique VPNMAc et de Loopex 41
Tableau 2 Toxicité chez les espèces non ciblées 43
Références 45

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du produit technique VPNMAc (AcMNPV Technical) et de Loopex, contenant comme matière active de qualité technique la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, pour la suppression de la chenille de la fausse-arpenteuse du chou dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du produit technique VPNMAc et de Loopex.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables liés à l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision concernant l'homologation de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] sur la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans le présent aperçu, veuillez consulter la section de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*?

La souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est la matière active du produit technique VPNMAc et de Loopex. Loopex est une nouvelle préparation commerciale dont l'utilisation est proposée en tant qu'insecticide biologique à usage commercial pour la suppression de la chenille de la fausse-arpenteuse du chou (*Trichoplusia ni*) dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre. Loopex est utilisé en application foliaire.

La souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est un baculovirus naturel du genre *Alphabaculovirus*. La gamme d'hôtes de ce virus se limite aux chenilles de certaines espèces de lépidoptères de la famille des noctuidés, dont la chenille de la fausse-arpenteuse du chou *Trichoplusia ni*. Pour que les chenilles soient infectées, elles doivent ingérer des corps d'inclusion polyédriques (CIP) du baculovirus. Le processus de réplication virale s'enclenche dès l'ingestion des CIP. Les cellules infectées produisent des virus « non inclus » (non contenus dans des corps d'inclusion), qui propagent l'infection dans l'organisme de l'hôte. Les chenilles infectées finissent par se désintégrer, ce qui mène à la libération de nouvelles particules virales « incluses » (contenues dans des corps d'inclusion), qui peuvent infecter d'autres chenilles après ingestion.

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* nuise à la santé si Loopex est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* lors de la manipulation ou de l'application de Loopex, et par l'ingestion d'aliments traités par ce produit. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en considération :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, son cycle d'infection);
- les déclarations d'incident;
- la pathogénicité ou la toxicité potentielle, telle que déterminée dans les études toxicologiques;
- les concentrations auxquelles les personnes pourraient être exposées comparativement à l'exposition à d'autres isolats du microorganisme présents naturellement dans l'environnement.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé découlant de l'exposition à de fortes doses afin de déterminer les risques de pathogénicité, d'infectiosité et de toxicité. Les essais menés avec d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou avec d'autres baculovirus sur des animaux de laboratoire et des cultures tissulaires n'ont révélé aucun signe de toxicité ou de pathogénicité notable. De plus, aucun effet nocif n'a été déclaré malgré le fait que les baculovirus sont naturellement très répandus dans l'environnement, et le caractère limité de la gamme d'hôtes des baculovirus est bien connu.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques alimentaire liés à la consommation alimentaire et d'eau potable ne sont pas préoccupants.

Dans le cadre de l'évaluation préliminaire d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, qui devraient être présents sur les produits alimentaires si le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et est désignée « limite maximale de résidus » aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification. Santé Canada fixe les LMR en se fondant sur des critères scientifiques afin de s'assurer de la salubrité des aliments consommés par les Canadiens.

On s'attend à ce qu'il y ait des résidus de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* sur les cultures, au moment de la récolte, après une application foliaire du produit sur des cultures agricoles. Bien que les cultures vivrières soient normalement exemptes de baculovirus, ces virus sont très répandus dans la nature. Toutefois, aucun effet nocif associé à l'exposition par le régime alimentaire n'a été attribué aux populations de virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* naturellement présentes dans l'environnement. De plus, aucun effet nocif n'a été signalé dans des études de toxicité aiguë par voie orale et des études de culture tissulaire menées avec d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou avec d'autres baculovirus. De plus, la probabilité de contamination de sources d'eau potable par des résidus est négligeable à nulle. Par conséquent, on considère que le risque alimentaire est négligeable et non préoccupant, et l'ARLA a déterminé qu'il n'était pas nécessaire d'établir une limite maximale de résidus (LMR) en application de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels

On estime que les risques en contexte autre que professionnel ne sont pas préoccupants.

Comme on propose d'utiliser Loopex sur des cultures agricoles en serre, il est improbable que des adultes, des enfants ou des nourrissons soient exposés à la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*. Et même en cas d'exposition, le risque pour la population générale n'est pas préoccupant puisque les études toxicologiques menées avec d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* (VPNMAc) et avec d'autres baculovirus n'ont révélé aucun signe de pathogénicité ou de toxicité.

Risques professionnels liés à la manipulation de Loopex

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Loopex est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui manipulent Loopex peuvent être exposés par contact direct avec la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* par voie cutanée, par voie oculaire ou par inhalation. Pour cette raison, l'étiquette du produit précisera que les travailleurs exposés à la préparation commerciale doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, et un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ou un appareil de protection respiratoire approuvé par le NIOSH, avec un filtre N-95, P-95 ou R-95. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les endroits fermés (notamment les serres) où Loopex a été appliqué tant que le brouillard de pulvérisation ne s'est pas déposé.

Pour les tierces personnes, l'exposition devrait être bien inférieure à celle subie par les personnes manipulant, mélangeant ou chargeant le produit, et elle est donc considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des tierces personnes ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est introduite dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

La souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est un baculovirus qui infecte exclusivement les insectes lépidoptères.

Il est proposé d'utiliser Loopex comme insecticide pour la suppression de la chenille de la fausse-arpenteuse du chou dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre; le produit n'est pas destiné à être utilisé en milieu aquatique. L'exposition en milieux terrestre et aquatique devrait être minime.

Des justifications scientifiques acceptables ont été utilisées pour déterminer qu'aucun effet nocif notable sur des organismes non ciblés n'est prévu.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Loopex?

Loopex s'attaque à la chenille de la fausse-arpenteuse du chou dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre.

En application foliaire, Loopex s'attaque à la chenille de la fausse-arpenteuse du chou dans les cultures de serre susmentionnées. Les applications devraient cibler les petites chenilles. Les applications peuvent être répétées tous les 7 à 14 jours, tant que les activités de surveillance indiquent qu'elles sont nécessaires.

Aucun cas de résistance à la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* n'a été signalé chez la chenille de la fausse-arpenteuse du chou. La souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* agit selon un nouveau mode d'action contre la chenille de la fausse-arpenteuse du chou. Étant donné l'efficacité démontrée du produit et sa compatibilité avec les traitements à *Bacillus thuringiensis* (Bt), avec les insecticides chimiques et avec les insectes utiles, Loopex pourrait jouer un rôle important dans un programme de lutte intégrée sur des cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre. L'homologation de ce produit au Canada répondrait à trois priorités figurant dans la Base de données sur les priorités pour les producteurs canadiens.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de Loopex pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Chez les personnes exposées de façon répétée à des quantités possiblement grandes de Loopex, une sensibilité respiratoire ou cutanée pourrait se développer. Comme tous les microorganismes, la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* contient des substances potentiellement sensibilisantes. Ainsi, quiconque manipule ou applique Loopex doit porter un équipement de protection individuelle approprié, notamment un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, et un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le NIOSH ou un appareil de protection respiratoire approuvé par le NIOSH, avec un filtre N-95, P-95 ou R-95. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les endroits fermés (notamment les serres) où Loopex a été appliqué tant que le brouillard de pulvérisation ne s'est pas déposé.

Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale comprendra des mises en garde concernant l'environnement et visant à prévenir la contamination des milieux aquatiques à la suite de l'utilisation de Loopex.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision concernant l'homologation de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du produit, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation sur la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* (reposant sur la section de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Corps d'inclusion polyédriques (CIP) de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*
Fonction	Insecticide biologique utilisé pour la suppression de la chenille de la fausse-arpenteuse du chou (*Trichoplusia ni*) dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre
Nomenclature binomiale	Souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*
Classification taxonomique	
Domaine	Virus
Famille	Baculoviridae
Genre	*Alphabaculovirus*
Espèce	Virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*
Souche	FV11 (souche numéro 11 de la vallée du Fraser)
Renseignements sur le brevet	Aucun
Pureté nominale de la matière active	Matière active de qualité technique (MAQT) : minimum de 1×10^{7} CIP/ml. Préparation commerciale (PC) : minimum de 5×10^{7} CIP/ml.
Nature des impuretés pertinentes d'importance toxicologique, environnementale ou autre	La matière active de qualité technique ne renferme aucune impureté ni aucun microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la *Politique de gestion des substances toxiques*. Le produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet des contaminants microbiologiques.

1.2 Propriétés physico-chimiques de la préparation commerciale et du produit technique

Préparation commerciale Loopex et produit technique VPNMAc

Propriété	Résultat
Couleur	Brun clair à brun moyen
État physique	Liquide, fluide
Odeur	Indétectable
Miscibilité	Sans objet; non émulsifiable
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif
pH	6,0 à 7,0
Viscosité	12,64 cSt à 20 °C et 5,86 cSt à 40 °C
Masse volumique	1,2 g/mL

1.3 Mode d'emploi

Le produit est destiné à être utilisé en application foliaire, à raison d'une dose de $2,5 \times 10^{10}$ à 1×10^{11} CIP/ha. Les applications devraient cibler les petites chenilles et se faire dans un volume de pulvérisation de 400 L/ha. Des applications répétées peuvent être faites tous les 7 à 14 jours si les activités de surveillance indiquent qu'elles sont nécessaires.

1.4 Mode d'action

Le mode d'action de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* consiste en une infection menant à la mort des chenilles. Les chenilles s'infectent lorsqu'elles ingèrent des CIP, c'est-à-dire des matrices protéiques renfermant des virions. Les matrices protéiques se dissolvent dans le milieu alcalin de l'intestin moyen des chenilles, et les virions qu'elles contiennent infectent les cellules épithéliales de l'intestin moyen. Des nucléocapsides sont ensuite produites dans les cellules infectées et sortent des cellules par bourgeonnement à travers la membrane cytoplasmique. Ces virus bourgeonnants provoquent l'infection d'autres cellules et tissus. Lors des derniers stades de l'infection, les protéines qui forment les CIP sont produites et se referment autour des particules virales, ce qui provoque l'hypertrophie des cellules et des tissus infectés. Au fil de la réplication du virus, les cellules infectées meurent et libèrent des CIP dans l'environnement. Ces CIP finiront par être ingérés par d'autres hôtes, ce qui mènera à de nouveaux cycles d'infection.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

Il est possible d'identifier la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* en combinant des analyses par séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN), des analyses comparatives du génome et des analyses par séquençage des acides aminés associés aux cadres ouverts de lecture lef8 et pif2. Il est possible de distinguer la souche FV11 des autres souches par la technique de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), à l'aide d'amorces précises, et par l'analyse des profils de restriction.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

La souche servant à la production est conservée sous la forme d'une culture mère à -18 °C, en tant que virus non purifié dans des cadavres de chenilles de *Trichoplusia ni* infectées ou en tant que CIP purifiés. Afin d'assurer la cohérence des analyses, on a effectué les analyses par PCR avec l'ADN de la culture mère originale (produite en 2006), de la nouvelle culture mère, de la culture de travail et de la préparation en utilisant un ensemble précis d'amorces conçu pour permettre de distinguer les variations de séquences couramment décelées chez les variants du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour produire les préparations

La teneur garantie du produit technique et de la préparation commerciale est exprimée en CIP/mL. On a soumis des données représentatives concernant cinq lots de la préparation commerciale. Ces données comprenaient le nombre de CIP et l'activité relative par rapport à un étalon de référence contenant une concentration connue de virus. Les méthodes utilisées pour déterminer la teneur en CIP et l'activité relative ont été décrites de façon adéquate.

2.4 Méthodes de caractérisation et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Comme mentionné précédemment, il existe des méthodes adéquates permettant de quantifier les CIP et de distinguer cet agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) d'autres souches de virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* et d'autres baculovirus étroitement apparentés. Cependant, aucune méthode n'est nécessaire pour quantifier les résidus viables et non viables du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* dans les aliments puisqu'il s'agit d'un microorganisme omniprésent dans la nature, qui a été isolé dans un grand nombre de milieux.

2.5 Méthodes de détection et de quantification des impuretés significatives dans le produit de fabrication

Les procédures d'assurance de la qualité employées pour limiter la contamination par des microorganismes pendant la fabrication du produit technique VPNMAc et de Loopex sont acceptables. Ces procédures comprennent les bonnes pratiques d'hygiène nécessaires à l'entretien, à l'assainissement et au nettoyage de l'ensemble des laboratoires, la décontamination des œufs et la surveillance quotidienne de la colonie de fausses-arpenteuses du chou.

On a soumis les lots de production à un contrôle à l'aide de méthodes de détection propres à des microorganismes précis afin de déceler et de dénombrer les contaminants microbiens préoccupants, ce qui a permis d'établir l'absence de pathogènes pour l'humain ainsi que de montrer que la contamination par des microorganismes était inférieure aux seuils fixés. Les normes de libération de contaminants microbiens respectent les valeurs autorisées par l'ARLA, et elles permettent de garantir que la préparation commerciale ne renferme pas une concentration inacceptable des microorganismes pathogènes pour l'humain ou les animaux.

Bien que cela ne fasse pas partie du protocole standard d'assurance de la qualité, on a également mené un essai par exposition intrapéritonéale sur des souris avec cinq lots de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*. Aucun effet nocif lié au traitement n'a été observé.

2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de vie du microorganisme

Le demandeur mènera une étude sur la stabilité de Loopex à l'entreposage à 5 °C, qui s'échelonnera sur un an. En plus d'évaluer la stabilité de la préparation commerciale, le demandeur vérifiera la stabilité du contenant, les propriétés physiques et le degré de contamination microbienne. Jusqu'à ce que des données complètes sur la stabilité à l'entreposage soient fournies, les étiquettes du produit technique VPNMAc et de Loopex doivent indiquer que la période d'entreposage maximale est de six mois à 4 °C ou moins.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé sur la toxicologie et l'infectivité

Des justifications scientifiques ont été présentées dans le but de répondre aux exigences relatives à la santé et à la sécurité humaines s'appliquant au produit technique VPNMAc et à Loopex (voir l'annexe I), car aucune étude sur la santé et la sécurité humaines portant expressément sur la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* n'a été fournie. Une justification scientifique générale a été fournie pour l'exposition par diverses voies. En outre, des études portant sur d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou sur d'autres baculovirus ont été présentées relativement à des voies d'exposition précises.

Les baculovirus sont naturellement omniprésents dans l'environnement. Le nombre de corps d'inclusion polyédriques (CIP) du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* observés dans des échantillons aléatoires de chou prélevés en magasin et sur le terrain variait entre $3,1 \times 10^5$ CIP/cm^2 et $1,1 \times 10^7$ CIP/cm^2. Selon ces données, une portion normale de salade de chou contiendrait en moyenne 1×10^8 CIP. Malgré l'étroite interaction connue entre les baculovirus et les humains, aucun effet nocif n'a été signalé.

La gamme d'hôtes associée aux baculovirus se limite aux arthropodes. Les baculovirus sont considérés comme étant hautement spécifiques à l'hôte, c'est-à-dire qu'ils infectent une seule espèce ou quelques espèces étroitement apparentées au sein d'un même ordre. La matière active de Loopex se présente sous la forme de CIP. Les virions ne sont libérés que lorsque les matrices protéiques se dissolvent dans le milieu alcalin (pH 8 à 11) de l'intestin moyen des chenilles. Les organismes dont le tube digestif ou les autres voies d'entrée ne sont pas alcalins ne sont pas sensibles aux CIP. Bien qu'il soit possible que des formes non incluses de baculovirus (c'est-à-dire virus libéré par voie alcaline, virus pré-inclusion ou virus bourgeonnants) pénètrent dans des cellules non permissives (des cellules d'un organisme autre que l'hôte habituel), l'ADN viral n'atteindrait pas le noyau de ces cellules sous une forme exprimable. Ainsi, aucun signe d'effet cytopathogène, de réplication virale ou d'expression de gènes viraux n'a été observé, même en cas d'infection importante.

En plus du fait que l'on n'ait observé aucun signe d'infection ou de réplication virale dans les cellules des vertébrés, on n'a observé aucun signe d'effet cytopathogène, d'effet cancérogène, d'effet mutagène ou d'effet tératogène induits par les baculovirus.

Les résultats de nombreuses études portant sur l'innocuité des baculovirus ont fait l'objet d'un examen rigoureux. Des baculovirus ont été administrés à un grand nombre d'hôtes vertébrés, et notamment à des mammifères, à des doses de beaucoup supérieures à celles mesurées sur le terrain, et par toutes les voies d'exposition possibles (par exemple, orale, inhalation, intraveineuse, intracérébrale, intramusculaire, cutanée). Il n'y a eu aucun cas de toxicité, de réaction allergique ou de pathogénicité. Des études d'exposition à long terme, menées sur des rats exposés par voie orale ou par voie parentérale, n'ont révélé aucun cas de mortalité ou de néoplasie associé aux baculovirus.

L'Union européenne classe également les baculovirus comme des agents de lutte biologique à faible risque. Les laboratoires dans lesquels on étudie les baculovirus sont de niveau de biosécurité 1. Il s'agit du niveau de risque le plus faible, que l'on utilise dans le cas des microorganismes qui ne sont pas systématiquement pathogènes pour les adultes en bonne santé. Les manipulations se font normalement sur une paillasse, à découvert, dans le respect des bonnes pratiques de microbiologie. Il n'est pas nécessaire d'utiliser du matériel de confinement spécial ou de travailler dans une installation à configuration particulière.

Résumé des études de toxicité et d'infectivité aiguë par voie orale

Les effets potentiels de l'AcAaIT, une variante recombinante du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* modifié pour exprimer une neurotoxine sélective selon les insectes et isolé du scorpion *Androctonus australis*, du virus sauvage de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* et de la variante sauvage du virus de la polyédrose nucléaire de *Spodoptera littoralis* (VPNSl) ont été étudiés chez le rat albinos. Les rats (3/sexe/virus) ont reçu par voie orale l'AcAaIT, le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou le VPNSl à une dose de 1×10^8 CIP/rat, et ils ont été observés pendant 21 jours. Il n'y a eu aucune mortalité et tous les animaux semblaient en santé et avaient pris du poids au cours de l'étude. Aucune différence constante dans la composition ou la chimie du sang n'a été constatée entre les groupes témoins et les groupes traités. Les tissus de l'estomac, de l'intestin, du foie, des reins, du cerveau, de la rate et des poumons ont été examinés pour déceler des effets histopathologiques, et seuls de légers changements ont été constatés. La conclusion était qu'il n'y avait pas de signe manifeste de toxicité chez les rats ayant été exposés par voie orale à l'AcAaIT, au virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou au VPNSl. La DL_{50} par voie orale chez les rats était supérieure à 1×10^8 CIP/animal. Toute toxicité apparente a été attribuée à la réponse générale à un corps étranger.

Des rats SPF-Wistar (20/sexe) ont reçu par voie orale du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* une dose unique de 5×10^9 CIP/kg p.c. Les animaux ont été observés pendant 21 jours après le traitement. Deux animaux/sexe ont été sacrifiés aux jours 0, 1, 3, 7 et 14, et trois animaux/sexe ont été sacrifiés au jour 21. Un rat mâle dans le groupe traité par le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est mort trois jours après avoir reçu la dose. Cependant, la nécropsie a indiqué que cette mort était attribuable à une rupture rectale probablement due à une blessure survenue pendant la prise de température. Aucune modification du comportement n'a été observée, et les poids corporels moyens ont augmenté au cours de l'étude. Aucune différence appréciable dans le poids corporel ou la consommation alimentaire n'a été observée entre les groupes traités et témoins. On a observé une augmentation de la température du corps chez les rats mâles traités avec le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* aux jours 0, 10 et 18, mais cette augmentation n'a pas été jugée pertinente d'un point de vue toxicologique, car cette différence était légère et n'était pas constante. Les paramètres chimiques cliniques et hématologiques étaient demeurés à l'intérieur de la plage des variations biologiques normales. Il n'y avait pas eu de changement statistiquement significatif dans le poids relatif des organes. Deux mâles dans le groupe traité présentaient une hydronéphrose bilatérale, mais l'examen microscopique des organes n'a pas révélé de dommages morphologiquement reconnaissables.

Dans une autre étude, le virus de la polyédrose nucléaire de *Lymantria dispar* (spongieuse) (VPNLd) a été administré par voie orale à des rats Sprague-Dawley (20/sexe) à une dose de 4×10^{10} CIP/animal. L'étude a duré 35 jours. Deux animaux/sexe ont été sacrifiés au jour 0 (juste après l'administration de la dose) et aux jours 1, 3, 7 et 14. De plus, trois animaux/sexe ont été sacrifiés aux jours 21 et 35. On n'a observé aucune mortalité et tous les animaux ont pris du poids normalement. Il n'y avait pas de différence entre les groupes traités et témoins pour ce qui est du poids corporel ou de la consommation alimentaire. Les données sur la température du

corps ont indiqué quelques cas de fièvre possibles. Cependant, ces cas étaient aussi fréquents chez le groupe témoin et ils ont été observés vers la fin de la période d'observation, ce qui permet de croire qu'ils n'étaient pas liés au traitement. On n'a observé aucune différence importante dans la chimie du sang, et toutes les valeurs hématologiques étaient à l'intérieur des plages normales. À la fin de l'étude, la nécropsie pratiquée sur les animaux restants n'a révélé aucun écart par rapport aux valeurs normales, ni aucune différence dans le poids des organes, exception faite du poids accru de la glande pituitaire chez les femelles traitées, mais cet effet a été attribué à des manifestations coïncidentes précoces d'adénomes pituitaires normalement observés chez les rats de cette souche. L'examen histopathologique des divers tissus et des ganglions lymphatiques n'a révélé aucune lésion attribuable au virus.

Dans une dernière étude par voie orale, on a administré le VPNLd à des rats Sprague-Dawley (20/sexe) à une dose équivalente à une dose administrée sur 100 acres à un homme de 70 kg (c'est-à-dire une dose sur 1 acre équivalait par définition à 2×10^{11} CIP). Après le traitement, les animaux ont été observés pendant 30 jours. On n'a noté aucun cas de mortalité ou comportement anormal. Aucune différence pathologique n'a été constatée dans les organes des animaux traités par rapport à ceux des animaux témoins.

Résumé des études de toxicité et d'infectivité aiguës sur les poumons

Dans une étude de toxicité par inhalation, des rats Sprague-Dawley ont été exposés à des corps d'inclusion polyédriques (CIP) du VPNLd dans une chambre d'exposition par inhalation par voie nasale seulement. Au cours de la période d'exposition, les rats ont été exposés à la dose de virus utilisée pour traiter 1 acre ($4,9 \times 10^9$ à $1,02 \times 10^{11}$ CIP). Après le traitement, les rats ont été observés pendant 14 jours. Deux animaux (1/sexe) ont été sacrifiés à 0, 1, 2, 4 et 24 heures et aux jours 3 et 7 après l'exposition. Quatre animaux (2/sexe) ont été sacrifiés le jour 14. Il n'y a eu aucune mortalité, ni signe de toxicité ou de comportement anormal. Aucune anomalie liée au traitement n'a été constatée à la nécropsie. Exception faite d'une rate qui devait être sacrifiée 24 heures après l'administration de la dose, tous les animaux avaient soit conservé leur poids (animaux sacrifiés < 24 heures après l'exposition) ou pris du poids (animaux sacrifiés ≥ 24 heures après l'exposition).

Dans une deuxième étude, on avait administré le virus de la polyédrose nucléaire d'*Heliothis* à de jeunes singes rhésus adultes (5/sexe). Au début de l'étude, quatre animaux (2/sexe) ont reçu une dose unique de $1,2 \times 10^8$ CIP/kg p.c. de virus (équivalente à la dose de virus reçue par un homme de 70 kg et appliquée sur 1/25 acre). Les animaux restants (3/sexe) ont reçu 26 doses hebdomadaires de $1,2 \times 10^8$ CIP/kg p.c. Un singe/sexe qui a reçu la dose unique a été sacrifié le jour 33. Les animaux ont été sacrifiés à la fin de l'étude. Tous les animaux semblaient en bonne santé pendant la durée de l'étude et on a observé une prise de poids et des températures corporelles normales. Aucun effet nocif attribuable au virus n'a été observé à la nécropsie. Le poids relatif des organes était à l'intérieur des plages normales. Exception faite d'incidents isolés, il n'y avait pas de différence dans les valeurs hématologiques entre les animaux non traités et les animaux témoins; au jour 197, les valeurs pour tous les animaux étaient à l'intérieur des plages normales. De la même manière, il n'y avait pas de différence dans la chimie du sang. Aucune anomalie n'a été observée lors de l'examen histopathologique des tissus provenant des

singes sacrifiés au jour 33. On a observé une fréquence accrue d'hyperplasie lymphoïde chez les singes ayant reçu la dose hebdomadaire de virus. Cependant, l'examen des ganglions lymphatiques a indiqué que dans ces animaux il n'y avait pas de virus infectieux ou d'anticorps viraux. Pour détecter les virus infectieux, les échantillons de sang prélevés avant l'exposition et aux jours 7, 28, 120 et 182, ainsi que des échantillons de ganglions lymphatiques mésentériques et bronchiques, ont été incorporés dans le régime des chenilles et donnés en nourriture au ver du maïs en phase néonatale. Il ne s'est produit aucune mort de chenille, ce qui indique l'absence de virus infectieux dans ces échantillons.

Résumé des études d'infectivité par voie intraveineuse

Dans une étude d'infectivité aiguë par voie intraveineuse, des groupes de jeunes rats adultes (4/sexe) ont reçu par injection intraveineuse 0,25 mL de virus de la polyédrose nucléaire de *Neodiption abietis* (VPNNeab) contenant une dose cible de 10^7 CIP. Un nombre égal d'animaux a été traité de la même manière à raison de 0,25 mL de produit inactivé. Les rats ont été observés pendant 23 jours. Il n'y a eu aucune mortalité, ni aucun signe clinique de toxicité en aucun moment de l'étude. Tous les animaux semblaient normaux en termes d'état général, de comportement et de mouvement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans le changement du poids corporel entre les groupes, au cours de la période d'étude. L'examen macroscopique n'a révélé aucune anomalie chez aucun des animaux étudiés.

Résumé des études de toxicité aiguë par voie cutanée

Des cobayes albinos (5/sexe) ont reçu des doses de 0,1 mL de la variante polyédrique du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, appliquées sur deux zones de peau abrasée et deux zones de peau intacte, sur leur dos rasé. Chaque dose de 0,1 mL contenait $4{,}35 \times 10^6$ CIP. Un groupe additionnel de 5 cobayes/sexe a reçu un virus libéré par voie alcaline et administré de la même façon, chaque dose contenant des particules virales dérivées d'une dose de $4{,}35 \times 10^6$ CIP. Les animaux ont ensuite été observés pendant 14 jours. Il n'y a eu aucune mortalité. À l'exception d'une femelle qui avait produit des matières fécales molles au jour 6, tous les autres animaux ont semblé normaux pendant l'étude. Tous les sites cutanés donnaient des résultats négatifs à tout moment. Aucune différence significative n'a été observée en termes de température du corps, de poids corporel, de consommation alimentaire ou de poids moyen des organes, entre les groupes traités et témoins. L'examen macroscopique à la nécropsie des animaux n'a révélé aucune lésion liée au traitement.

Dans une autre étude de toxicité aiguë par voie cutanée, de jeunes lapins blancs néo-zélandais adultes (5/sexe) ont reçu par voie cutanée une dose unique de VPNNeab ($4{,}0 \times 10^9$ CIP/mL) à une dose de 2 g/kg p.c., sur une superficie d'environ 12×14 cm sur leur tronc. La période d'exposition était de 24 heures, après quoi les animaux ont été observés pendant 15 jours. Il n'y a eu aucune mortalité et aucun signe de toxicité n'a été constaté chez aucun des lapins. Tous les poids corporels sont demeurés en deçà de 20 % de la moyenne pour chaque sexe, et ce pour chaque jour de l'étude. Dans cette étude, le VPNNeab n'était pas toxique pour les lapins qui y étaient exposés par voie cutanée.

Résumé des études d'irritation cutanée

Une étude d'irritation cutanée primaire a été réalisée sur six lapins blancs néo-zélandais qui ont été exposés par voie cutanée au VPNLd à une dose de $4{,}0 \times 10^{10}$ CIP/animal. Les sites d'exposition avaient été préalablement rasés, et la peau de trois des lapins avait été abrasée, tandis que celle des trois autres n'avait pas été touchée. La substance d'essai a été laissée en contact avec la peau pendant 24 heures. À la fin de la période d'exposition, les sites d'essai ont été nettoyés et les réactions cutanées ont été évaluées conformément aux critères de la *Federal Hazardous Substances Act* (FHSA). L'observation de la peau traitée 24 et 72 heures après l'administration de la substance d'essai n'a indiqué aucun signe d'irritation sur la peau intacte ou la peau abrasée.

Aucun cas d'œdème n'a été constaté chez les animaux après 24 ou 72 heures. Les températures corporelles étaient à l'intérieur de la plage normale pour les lapins, sauf pour un animal dont la température était légèrement plus basse au cours de l'étude; on a estimé que cet effet n'était pas lié au traitement.

Dans une deuxième étude, six lapins blancs néo-zélandais avaient été exposés au virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, par application topique unique de $2{,}2 \times 10^7$ CIP/animal. La peau de chaque lapin avait été rasée et abrasée avant l'application. La peau a été observée après 24 et 72 heures pour déceler des signes d'irritation cutanée. Les réactions cutanées ont été évaluées selon la méthode de Draize. Aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé chez aucun des animaux.

Dans une autre étude d'irritation aiguë par voie cutanée, on a appliqué du Granupom SC, une formulation contenant le virus de la granulose du *Cydia pomonella* (VGCp) sur la peau rasée (3×5 cm^2) de trois lapins albinos. La substance d'essai a été maintenue en place pendant 4 heures, après quoi elle a été retirée avec de l'eau. Une zone rasée près de la zone exposée, sur chaque animal, a servi de témoin non traité. Les animaux ont été observés pendant 10 jours. L'irritation de la peau a été évaluée selon la méthode de Draize 1 heure après le retrait de la substance d'essai, puis chaque jour du reste de l'étude. Aucun des animaux n'a présenté de signe de toxicité. Tous les animaux ont pris du poids et semblaient normaux. Aucun cas d'érythème ni d'œdème n'a été observé chez les animaux, à aucun des moments d'observation.

La justification de l'exemption demandée, en raison de la toxicité cutanée potentielle du produit de formulation, est également citée pour tenir compte de son potentiel d'irritation cutanée.

Résumé de l'étude de sensibilisation

Une étude de sensibilisation a été réalisée avec le Lecontvirus, une préparation commerciale du virus de la polyédrose nucléaire du *Neodiprion lecontei* (VPNNele) contenant $2{,}0 \times 10^{10}$ CIP/g. La substance d'essai a été préparée par la mise en suspension du Lecontvirus dans une quantité minimale de solution saline tamponnée au phosphate. Le poil de 11 jeunes cobayes adultes a été rasé en bandes parallèles vers le bas, sur les côtés gauche et droit du corps. Les premières injections sensibilisantes ont été faites sur l'extrémité antérieure de chaque bande rasée. Pour

chaque animal, la substance d'essai a été administrée du côté gauche du corps et le témoin positif, consistant en 25 µg/mL de dinitrochlorobenzène (DNCB), a été injecté du côté droit. L'injection intradermique initiale a consisté en 0,05 mL de la substance d'essai et du témoin positif. La dose a été augmentée à 0,1 mL pour les autres injections qui ont été administrées aux deux jours, pendant trois semaines. Un nouvel endroit a été choisi le long de chaque bande pour chaque injection subséquente. Il y a eu en tout 10 sites d'injection pour chaque inoculum. Deux semaines après les dernières injections, les animaux ont reçu une dernière injection de la substance d'essai et du témoin positif. Les réactions cutanées ont été consignées 24 heures et 48 heures après l'injection pour chaque animal, selon la méthode de Draize. Les dimensions des éruptions cutanées et l'épaisseur de la peau double ont été mesurées. Les valeurs de l'épaisseur de la peau double ont été traduites en cotes d'œdème de Draize. Bien que les cotes de réaction cutanée pour le Lecontvirus aient été considérées comme supérieures à celles des témoins positifs, la réaction est demeurée relativement constante, malgré les injections subséquentes. Toutefois, les cotes de réaction cutanée pour le DNCB ont présenté une augmentation progressive au cours de l'étude.

Résumé des études de cultures tissulaires

Une étude a été réalisée sur les effets du virus de la polyédrose nucléaire de *Choristoneura fumiferana* (VPNCf), libéré par une substance alcaline, sur les processus métaboliques des cellules vertébrées. On a inoculé le VPNCf ou un témoin négatif à des monocouches confluentes des cellules épithéliales (cellules L) de la souris, des fibroblastes d'embryons de poulet (CEF), des cellules de truite (RTG-2) et des cellules de tête-de-boule (FHM). On a laissé le virus s'adsorber pendant deux heures avant d'ajouter de la leucine, de la thymidine ou de l'uridine radioactive aux cultures 1, 2 et 3 jours après l'infection. À intervalles de deux heures par la suite, les cellules ont été traitées et la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN), de l'ADN ou des protéines a été déterminée d'après le niveau de radioactivité incorporée. La synthèse de l'ARN, de l'ADN et des protéines a augmenté linéairement avec le temps, et il n'y avait pas de différence entre les cellules traitées et les cellules témoins négatives. Le virus n'a eu aucun effet sur les processus métaboliques cellulaires à la température optimale pour les lignées cellulaires testées, ou pour la réplication du VPNCf dans les cellules Cf. On n'a trouvé aucune indication que le VPNCf était répliqué ou partiellement exprimé dans les cellules des vertébrés non ciblés.

Dans une étude similaire utilisant le VPNNele, on n'a pas détecté non plus de synthèse de protéine ou d'ARN dans les mêmes lignées cellulaires. De plus, les lysats cellulaires ont été soumis à l'électrophorèse en gel, suivie d'une autoradiographie des protéines ou d'une fluorographie de l'ARN. Le motif des bandes de protéine et d'ARN n'a pas été altéré par l'inoculation du virus.

Dans une étude plus approfondie, 35 lignées de cellules non ciblées (23 d'origine humaine et 12 provenant de vertébrés non humains) ont été exposées au virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* sous sa forme bourgeonnée, à des virus issus de corps d'inclusion, à des virus pré-inclusion ou à des virus dérivés d'hémolymphe. Les virus et les cellules ont été incubés ensemble à deux températures différentes (28 ou 37 °C) pour quatre périodes différentes (16, 40, 64 ou 168 heures), et les cellules ont été dosées pour déterminer la présence de virus au

moyen d'une méthode de détection par peroxydase-antiperoxydase. Bien que l'absorption de virus ait semblé assez courante, comme l'ont confirmé les micrographies électroniques dans lesquelles les nucléocapsides étaient présentes dans le cytoplasme et les vacuoles, il n'y avait pas de signe de particules virales dans le noyau, ni de signe de réplication virale ou d'expression génique virale active.

D'après les résultats de ces études, on peut conclure que les baculovirus n'infectent pas les cellules à partir d'hôtes non permissifs.

Une justification d'exemption a également été présentée et acceptée en raison de la toxicité potentielle des produits de formulation, compte tenu de leur utilisation généralisée et/ou de leur présence dans des produits industriels et de consommation, y compris les produits pharmaceutiques, les cosmétiques, les aliments et les boissons, les peintures, les résines et le papier.

3.1.1 Déclarations d'incident concernant la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. On trouve des renseignements sur les déclarations d'incident dans le site Web de l'ARLA. Ces incidents ont été examinés pour la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, ainsi que pour d'autres baculovirus homologués (VPN du lymantridé du douglas de Menzies, VPNNele, VPNLd, les souches CMGV4 et M du VGCp, et VPNNeab). Au 22 août 2014, aucun incident mettant en cause ces baculovirus n'avait été signalé à l'ARLA.

3.1.2 Analyse des risques

La base de données soumise à l'appui de l'homologation du produit technique VPNMAc et de Loopex a été examinée du point de vue de la santé humaine et de l'innocuité, et elle a été jugée suffisamment exhaustive pour permettre de prendre une décision d'homologation.

Les exigences en matière de santé et de sécurité humaines pour le produit technique VPNMAc et Loopex ont été examinées en tenant compte des justifications scientifiques accompagnant la demande d'exemption et basées sur l'absence d'effets nocifs signalés, malgré la présence et la prévalence naturelles des baculovirus dans l'environnement, la gamme d'hôtes limitée associée aux baculovirus, des blocages à l'infection dans les cellules non permissives et les résultats de nombreuses études d'innocuité réalisées avec des baculovirus sur des vertébrés et des mammifères.

Les études sur la santé et la sécurité humaines, utilisant d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* et d'autres baculovirus, indiquent que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* aura probablement une faible toxicité par les voies d'exposition orale, pulmonaire, intraveineuse et cutanée, et ne constituera pas un irritant cutané. Ces études indiquent également que même si l'absorption de virus peut se

produire chez les cellules non permissives, par exemple celles des vertébrés, il n'y aura pas d'infection, car il n'y a pas de réplication de l'ADN viral ou d'expression de protéines virales.

On ne prévoit pas de toxicité cutanée ou d'irritation cutanée additionnelle, d'après les produits de formulation présents dans Loopex.

Aucune étude de l'irritation oculaire n'a été présentée, ni n'a fait l'objet d'une demande d'exemption avec justification scientifique. En l'absence de ces données, on présume que les produits sont irritants pour les yeux, et que les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur les étiquettes du produit technique et de la préparation commerciale.

Bien que le demandeur ait présenté une étude indiquant qu'un autre baculovirus n'était pas un agent sensibilisant, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer sur les étiquettes du produit technique VPNMAc et de Loopex, car on sait que tous les microorganismes sont capables de produire des substances susceptibles de déclencher des réactions allergiques après une exposition répétée à de fortes concentrations.

Aucune étude plus poussée de la toxicité subchronique et chronique n'a été exigée, en raison de la faible toxicité aiguë prévue de Loopex, et de l'absence d'infectivité, de toxicité ou de pathogénicité lorsque divers baculovirus étaient administrés à des animaux de laboratoire par les voies orale, pulmonaire, intraveineuse et cutanée.

Dans les publications scientifiques, on ne trouve aucun rapport laissant supposer que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou d'autres baculovirus pourraient avoir des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. D'après les données probantes dont on dispose, aucun effet nocif sur le système endocrinien ou le système immunitaire ne devrait être associé à la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

3.2 Évaluation des risques découlant de l'exposition en milieu professionnel, de l'exposition en milieu résidentiel et de l'exposition occasionnelle

3.2.1 Exposition en milieu professionnel et risques connexes

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent et manipulent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, la principale voie d'exposition étant l'exposition par voie cutanée. Comme la peau intacte constitue une barrière naturelle contre la pénétration des microorganismes dans le corps humain, l'absorption cutanée ne peut se produire que si la peau est coupée, si le microorganisme est un pathogène doté de mécanismes lui permettant de traverser la peau ou d'infecter celle-ci, ou si des métabolites pouvant être absorbés par la peau sont produits. La souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* n'est pas réputée être un agent pathogène infectant les blessures cutanées, et elle ne renferme aucun métabolite secondaire toxique connu. Rien n'indique qu'elle pourrait traverser la peau

contacts des personnes ou santé. En outre, les essais de toxicité menés avec divers baculovirus n'ont mis en évidence aucun signe grave de toxicité après une exposition par voie orale, pulmonaire ou cutanée. Aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé dans les études d'irritation cutanée présentées et réalisées avec diverses préparations de baculovirus. Comme aucune étude d'irritation oculaire n'a été présentée, on doit considérer Loopex comme un irritant oculaire.

L'Agence présume que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent induire des réactions d'hypersensibilité, quels que soient les résultats des études de sensibilisation. Ainsi, quiconque manipule ou applique Loopex doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, et un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le NIOSH ou un appareil de protection respiratoire approuvé par le NIOSH, avec un filtre N-95, P-95 ou R-95. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les endroits fermés (notamment les serres) où Loopex a été appliqué tant que le brouillard de pulvérisation ne s'est pas déposé.

Les mises en garde, les restrictions et les mesures d'atténuation des risques qui figurent sur l'étiquette sont adéquates pour protéger les utilisateurs de Loopex, et ce produit ne devrait pas poser de risque important en milieu professionnel.

3.2.2 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes

Il est peu probable que les adultes, les jeunes et les tout-petits seront exposés à la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, car Loopex est destiné à l'utilisation en serre seulement. En cas d'exposition, l'ARLA ne s'attend pas à ce que l'exposition occasionnelle ou en milieu résidentiel présente un risque indu, compte tenu du profil de faible toxicité/pathogénicité de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* et de Loopex. On présume également que les mises en garde figurant sur les étiquettes seront suivies par les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui utiliseront Loopex. Par ailleurs, le VPNMAc est une espèce ubiquitaire dans l'environnement, et on ne prévoit pas que l'utilisation de Loopex entraîne une augmentation soutenue de l'exposition occasionnelle par rapport à l'exposition subie de manière naturelle. Par conséquent, on s'attend à ce que le risque pour la santé des nourrissons et des enfants soit négligeable.

3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.3.1 Aliments

Bien que le profil d'emploi proposé puisse entraîner une exposition par le régime alimentaire en raison de résidus possibles dans ou sur les denrées agricoles, le risque alimentaire devrait être négligeable et non préoccupant pour la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, ou pour les animaux, car on a démontré que divers baculovirus ne présentent pas de pathogénicité, d'infectivité ou de toxicité par voie orale, dans des études de toxicité aiguë par voie orale et des études réalisées sur des cultures tissulaires. De plus, aucune étude plus poussée

sur la toxicité subchronique et chronique par le régime alimentaire a été nécessaire en raison de la faible toxicité prévue et de l'absence d'infectiosité ou de pathogénicité associée à un AVM/A.

3.3.2 Eau potable

On ne prévoit pas de risque pour la santé attribuable à l'exposition à ce microorganisme par l'eau potable, car l'exposition sera minime et parce qu'on ne prévoit pas d'effet nuisible sur la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, comme l'ont indiqué les études de toxicité aiguë par voie orale et les études réalisées sur des cultures tissulaires avec d'autres baculovirus. L'étiquette de la préparation commerciale informera les utilisateurs qu'ils ne doivent pas contaminer les systèmes d'irrigation, les réservoirs d'eau potable et les habitats aquatiques par le biais du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. De plus, on leur interdit de laisser les effluents ou les eaux de ruissellement provenant des serres qui contiennent ce produit pénétrer dans les lacs, les cours d'eau, les étangs ou d'autres plans d'eau. Il en outre, on s'attend à ce que le traitement municipal de l'eau potable retire les résidus transférés dans l'eau potable. Par conséquent, le potentiel d'exposition à la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* par les eaux de surface et l'eau potable est négligeable.

3.3.3 Risques aigus et chroniques associés à l'exposition par le régime alimentaire pour les sous-populations sensibles

Il n'est habituellement pas possible de calculer des doses aiguës de référence (DAR) et des doses journalières admissibles (DJA) pour prédire les effets aigus et à long terme des agents microbiens sur la population générale ou les sous-populations potentiellement sensibles, particulièrement les nourrissons et les enfants. La méthode fondée sur la dose unique (risque maximal) est suffisante pour effectuer une évaluation générale raisonnable des risques associés à un AVM/A si aucun effet nocif important (c'est-à-dire aucun critère d'effet préoccupant du point de vue de la toxicité aiguë, de l'infectiosité ou de la pathogénicité) n'est relevé dans les essais de toxicité et d'infectiosité aiguës. D'après tous les renseignements et les données sur les risques dont elle dispose, l'ARLA conclut que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est faiblement toxique, qu'elle n'est ni pathogène, ni infectieuse pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont vraisemblablement pas plus sensibles à cet AVM/A que la population générale. Par conséquent, il n'y a pas d'effet seuil préoccupant et, donc, il n'est pas nécessaire d'exiger des essais définitifs (portant sur de multiples doses) ou d'avoir recours à des facteurs d'incertitude afin de tenir compte de la variabilité intra- et interspécifique, à des facteurs de sécurité ou à des marges d'exposition. Il n'y a pas lieu de prendre en considération pour cet AVM/A les profils de consommation chez les nourrissons et les enfants, la sensibilité particulière de ces sous-populations aux effets de l'AVM/A, notamment aux effets neurologiques associés à l'exposition prénatale et postnatale, ainsi que les effets cumulatifs de l'AVM/A et d'autres microorganismes homologues ayant le même mécanisme de toxicité. Par conséquent, l'ARLA n'a pas employé une démarche fondée sur une marge d'exposition (marge de sécurité) pour évaluer les risques que pose la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* pour la santé humaine.

3.5.6 Exposition globale et risques connexes

D'après les données expérimentales soumises sur la toxicité et l'infectiosité et les autres renseignements pertinents dont dispose l'ARLA, on peut conclure avec une certitude raisonnable que l'exposition globale aux résidus de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ne posera aucun risque pour la population canadienne en général, y compris les nourrissons et les enfants, pourvu que cette préparation commerciale soit utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'exposition globale comprend toutes les expositions prévues par le régime alimentaire (aliments et eau potable) et les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. De plus, peu d'effets nocifs associés à l'exposition à d'autres isolats du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou d'autres baculovirus présents dans l'environnement ont été signalés. Même si l'utilisation de Loopex augmentait l'exposition à cette matière active, cela n'entraînerait pas d'accroissement des risques pour la santé humaine.

3.5.7 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, qui devraient être présents sur les produits alimentaires si le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et appelée « limite maximale de résidus » (LMR) aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification. Santé Canada fixe des LMR établies scientifiquement pour faire en sorte que les aliments offerts au Canada soient salubres.

On s'attend à ce qu'il y ait des résidus de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* sur les cultures, au moment de la récolte, après une application foliaire du produit sur des cultures agricoles. L'ARLA a employé une démarche fondée sur le risque pour déterminer si une limite maximale de résidus était requise pour ce microorganisme. Aucun effet nocif dû à l'exposition par le régime alimentaire n'a été attribué aux populations naturelles du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, et aucun effet nocif n'a été observé dans les études de toxicité aiguë par voie orale et les études réalisées sur des cultures tissulaires avec d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou d'autres baculovirus. De plus, la probabilité de contamination de sources d'eau potable par des résidus est négligeable à nulle. Par conséquent, l'ARLA a déterminé qu'il n'est pas nécessaire de préciser une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

3.6 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné les données existantes concernant les effets cumulatifs de ces résidus et d'autres substances ayant un mécanisme commun de toxicité. Elle a examiné les données existantes sur les effets cumulatifs de tels résidus et d'autres substances au mécanisme de toxicité commun, dont les effets cumulatifs sur les nourrissons et les enfants. Outre les souches du virus

de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ou d'autres baculovirus naturellement présents dans l'environnement, l'Agence ne connait pas d'autres microorganismes ou substances possédant le même mécanisme de toxicité que la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*. On ne prévoit pas d'effets cumulatifs en cas d'interaction de résidus de la souche FV11 du VPN avec des souches apparentées à cette espèce microbienne.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

La souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* appartient au genre *Alphabaculovirus* de la famille *Baculoviridae*. Les baculovirus sont omniprésents et persistants dans les écosystèmes aquatiques et terrestres. La gamme d'hôtes de baculovirus est restreinte aux arthropodes terrestres, essentiellement au stade larvaire.

On a démontré que la structure cristalline des CIP facilite la dispersion du virus par les vertébrés. Le pH acide (pH de 1 à 7) de l'estomac des vertébrés contribue à préserver l'intégrité des CIP. Les CIP excrétés, récupérés dans le tube digestif des animaux vertébrés et des invertébrés non hôtes, demeuraient infectieux pour leurs hôtes, en l'occurrence les larves d'insectes, ce qui mène à croire que la consommation de larves infectées par le baculovirus par divers animaux non ciblés joue un rôle dans la dispersion des CIP.

Les baculovirus constituent un composant naturel de l'habitat de l'insecte hôte, et les concentrations environnementales signalées dans le sol ($1{,}55 \times 10^5$ CIP/cm^3), la litière végétale (4×10^5 CIP/cm^3) et l'écorce des arbres (5×10^6 CIP/cm^3) peuvent persister pendant au moins un an après les épizooties naturelles de l'hôte. Comme le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est abondant dans la nature, l'utilisation en serre de Loopex ne devrait pas se traduire par une augmentation importante de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* dans les environnements terrestres et aquatiques.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA mène des essais environnementaux des agents microbiens selon une approche à quatre niveaux. Les études de niveau I sont des études aiguës menées sur sept grands groupes taxinomiques ou moins d'organismes non ciblés exposés à un danger maximal ou à la concentration de provocation maximale (CPM) de l'AMLA. La CPM est généralement déterminée d'après la quantité de l'AMLA (ou de sa toxine) que l'on s'attend à mesurer après l'application du produit à la dose maximale recommandée sur l'étiquette, laquelle quantité est ensuite multipliée par un coefficient de sécurité donné. Les études de niveau II sont des études axées sur le devenir dans l'environnement (persistance et dispersion) ainsi que d'autres essais de toxicité aiguë portant sur des AMLA. Les études de niveau III sont des études de toxicité chronique (soit des études de cycle de vie) ainsi que des essais de toxicité définitive (par exemple, CL_{50}, DL_{50}, etc.). Les études de niveau IV sont des études expérimentales de terrain sur la toxicité et le devenir, et c'est grâce à elles qu'on détermine si les effets nocifs se matérialiseront dans les conditions réelles d'utilisation.

Le type d'évaluation des risques environnementaux à laquelle est soumis un AMLA varie selon le niveau déterminé lors des essais. Pour bon nombre d'AMLA, une étude de niveau I est suffisante pour l'évaluation des risques environnementaux. Les études de niveau I visent à représenter le pire scénario, dans lequel les conditions d'exposition dépassent de beaucoup les concentrations prévues dans l'environnement. L'absence d'effets nocifs au terme d'une étude de niveau I correspond à un risque minime pour le groupe d'organismes non ciblés. Cependant, une étude de niveau supérieur sera justifiée dans le cas où une étude de niveau I révèle des effets nocifs importants pour des organismes non ciblés. Ces études de niveau supérieur fournissent des données supplémentaires qui permettent à l'ARLA d'approfondir les évaluations des risques environnementaux. En l'absence d'études axées sur le devenir dans l'environnement ou d'études de terrain adéquates, une évaluation préliminaire du niveau de risque peut être menée afin de déterminer si l'AMLA est susceptible de représenter un risque pour un groupe d'organismes non ciblés. L'évaluation préliminaire du niveau de risque repose sur des méthodes simples, des scénarios d'exposition prudents (par exemple, l'application directe à la dose d'application maximale) et des critères d'effet toxicologique traduisant la sensibilité la plus élevée. Un quotient de risque est calculé en divisant l'estimation de l'exposition par une valeur de toxicité appropriée (quotient de risque = exposition/toxicité). Ensuite, le quotient de risque est comparé au niveau préoccupant.

Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. L'évaluation approfondie fait intervenir des scénarios d'exposition plus réalistes (devenir dans l'environnement et/ou résultats d'études de terrain). Elle peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou jusqu'à ce qu'elle soit aussi fine que possible.

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Des justifications scientifiques acceptables ont été présentées pour demander l'exemption des exigences relatives aux essais de niveau I pour le virus F11 pour les organismes terrestres non ciblés, en raison d'examens approfondis de la littérature, y compris les résultats d'essais écotoxicologiques réalisés sur divers baculovirus. Cette justification s'appuie sur les éléments suivants :

- les baculovirus ne sont pas toxiques pour les animaux vertébrés (oiseaux et mammifères), les invertébrés non arthropodes, les microorganismes et les plantes;
- les baculovirus sont infectieux seulement pour les insectes du même ordre dont ils ont été isolés à l'origine;
- les baculovirus sont omniprésents et persistants dans les écosystèmes aquatiques et terrestres, mais on n'a signalé aucun impact négatif des baculovirus sur les écosystèmes autres que les effets sur l'insecte hôte ciblé;
- aucun signe d'infection, de toxicité ou de mortalité n'a été observé après l'exposition au dépôt direct de matières contaminées (insectes, sciures et excréments, etc.).

Oiseaux

Dans une étude de toxicité par le régime alimentaire de 21 jours visant à examiner l'effet de deux prédateurs aviaires de la spongieuse, des chenilles de spongieuse infectées au VPNLd ont été administrées à trois mésanges à tête noire, *Parsus atricapillus*, (70 à 80 chenilles à une dose de $2{,}3 \times 10^9$ à $1{,}7 \times 10^{10}$ CIP/oiseau), et à cinq moineaux, *Passer domesticus*, (90 à 100 chenilles à une dose de $3{,}0 \times 10^9$ à $2{,}1 \times 10^{10}$ CIP/oiseau). Au jour 22, les oiseaux ont été pesés et une nécropsie avec examens histopathologiques a été réalisée. On n'a signalé aucune différence dans le changement du poids corporel, ni de constatations histopathologiques importantes. Les auteurs ont conclu que le VPNLd n'avait pas d'effet nocif à court terme sur les deux prédateurs aviaires de la spongieuse après consommation des chenilles infectées.

Dans une autre étude, on a examiné les effets à court terme de la pulvérisation aérienne du VPNLd à raison de $2{,}5 \times 10^{12}$ CIP/hectare, sur des cailles en cage et des oiseaux sauvages. Les cailles étaient divisées en 2 groupes : un groupe témoin (5 mâles et 5 femelles) et un groupe traité au VPNLd (7 mâles et 6 femelles) mis en cage et placé sur leurs parcelles respectives avant le début du traitement. Les parcelles témoins n'ont pas été traitées, tandis que sur les parcelles traitées le VPNLd a été pulvérisé deux fois à raison de $2{,}5 \times 10^{12}$ CIP/hectare. Les cailles ont été maintenues sur les parcelles pendant toute la période de traitement et pendant trois semaines additionnelles après la deuxième application. On a évalué la population d'oiseaux sauvages afin de déterminer l'abondance et la composition des espèces sur les parcelles de 10 hectares – parcelles témoins et parcelles traitées au VPNLd – à trois moments couvrant la période allant d'avant le traitement jusqu'à 1,5 mois après le deuxième traitement. Dans le cadre du recensement des oiseaux sauvages, pendant une période de deux mois suivant le traitement au VPNLd, des oiseaux sauvages ont été prélevés sur une base hebdomadaire. Une nécropsie et des examens histopathologiques ont été réalisés sur les cailles en cage traitées et non traitées et sur

les oiseaux sauvages. Afin de s'assurer que les oiseaux avaient bien consommé le VPNLd, des essais biologiques standards ont été réalisés sur les chenilles de la spongieuse par examen du contenu du tube digestif des oiseaux témoins et des oiseaux traités au VPNLd. Aucun changement n'a été observé dans la population des oiseaux sauvages entre les évaluations avant et après la pulvérisation. Aucune différence notable n'a été observée dans le poids des organes, et les résultats de la nécropsie et de l'examen histopathologique des organes et des tissus pour toutes espèces, entre les oiseaux témoins et les oiseaux traités au VPNLd. Des VPNLd viables ont été récupérés du tube digestif à la fois chez les oiseaux témoins et les oiseaux traités. Cependant, il y avait un pourcentage plus élevé d'oiseaux sur les blocs traités au VPNLd et une plus grande quantité de virus a été ingérée. La pulvérisation aérienne de ce virus n'a eu aucun effet à court terme sur les oiseaux qui s'alimentaient de sources contaminées par le VPN. En outre, la viabilité des CIP prélevés dans le tube digestif des oiseaux permet de croire que les virions sont demeurés intacts dans le tractus gastro-intestinal des oiseaux.

Dans une troisième étude, on a étudié des poulets et des dindes ayant ingéré le virus de la polyédrose nucléaire du diprion de LeConte (VPNNele). Les oiseaux avaient été divisés en 4 groupes de 12 (6 mâles et 6 femelles) par espèce : groupe 1 (solution saline à 0,8 %), groupe 2 (chenilles non infectées), groupe 3 (chenilles infectées au VPN) et groupe 4 (polyèdres purifiés de VPN). Les oiseaux d'expérimentation ont reçu par voie orale une dose de $1,4 \times 10^6$ particules de virus par gramme de poids corporel par oiseau. Les oiseaux ont été sacrifiés selon le calendrier suivant : jour 1 (2 oiseaux de chaque groupe/espèce; le plus gros mâle, la plus petite femelle), jour 7 (2 oiseaux de chaque groupe/espèce; le plus petit mâle et la plus grosse femelle), jour 14 (2 oiseaux de chaque groupe/espèce; le plus gros mâle, la plus petite femelle) et jour 21 (6 oiseaux de chaque groupe/espèce; 3 mâles et 3 femelles). On n'a détecté aucune différence pathologique chez les animaux d'expérimentation de l'une ou l'autre espèce. Il n'y avait pas non plus de différence appréciable dans le poids corporel et le poids des organes. Les paramètres cliniques et hématologiques qui ont été mesurés n'ont pas indiqué de différence importante entre les sujets d'expérimentation.

Mammifères sauvages

Dans une étude sur le terrain, on a évalué la réponse des populations résidentes de souris à pattes blanches, *Peromyscus leucopus*, des campagnols à dos roux, *Clethrionomys grapperi*, des opossums, *Didelphis marsupialis*, des tamias, *Tamias striatus* et des ratons laveurs, *Procyon lotor*, afin de détecter des effets à court terme dus à la pulvérisation aérienne du VPNLd ($2,5 \times 10^{12}$ CIP/ha). Les superficies d'étude ont été établies sur 15 parcelles de 14 hectares. Les souris et les opossums en cage ont été placés dans des zones traitées et des zones témoins. Les animaux ont été maintenus dans les parcelles pour toute la période de traitement, et pour quatre semaines additionnelles après la deuxième pulvérisation. On a évalué les populations de mammifères sauvages en les piégeant dans les parcelles témoins et les parcelles traitées sur une période de deux mois chevauchant la période de traitement. Les animaux vivant en liberté (250) ont été piégés sur une base hebdomadaire, le piégeage ayant commencé lorsque la première mortalité de la spongieuse infectée par le VPNLd a été constatée et il s'est poursuivi pendant les deux mois suivants. Une nécropsie et des examens histopathologiques ont été réalisés sur les animaux en cage, traités et non traités. Afin de s'assurer que les animaux avaient bien ingéré le

VPNLd, des essais biologiques standards ont été réalisés sur les chenilles de la spongieuse, en se basant sur le contenu du tube digestif de 48 % des zones témoins et des zones traitées au VPNLd. Les données obtenues avec 47 animaux en cage et 250 animaux en liberté n'ont démontré aucune différence importante dans le poids des organes et des tissus, dans les valeurs hématologiques ou dans les résultats de la nécropsie et des examens histopathologiques entre les animaux traités et les animaux témoins. Le VPNLd viable a été récupéré dans le tube digestif des mammifères témoins et des mammifères exposés au virus; cependant, on a constaté un plus grand pourcentage et une plus grande quantité de virus ingéré par les animaux dans les parcelles traitées au VPNLd. On n'a constaté aucun effet nocif à court terme chez les animaux qui avaient été en contact avec le VPN après le traitement, ou qui avaient ingéré subséquemment des chenilles de spongieuse infectées par le VPN ou d'autres sources contaminées de nourriture. La pulvérisation aérienne du VPNLd n'a pas eu d'effet nocif à court terme sur les mammifères qui avaient ingéré des aliments contaminés au VPN. De plus, le virus était demeuré viable après avoir traversé le tube digestif des petits mammifères.

Arthropodes terrestres

Des essais biologiques réalisés sur la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* chez des hôtes lépidoptères sélectionnés (*Spodoptera exigua*, *Helicoverpa armigera* et *Lymantria dispar*) ont confirmé que la gamme d'hôtes correspond à celle que l'on retrouve dans les études publiées au sujet d'autres isolats du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

La gamme d'hôtes des baculovirus est limitée aux arthropodes terrestres, essentiellement les stades larvaires. Dans la classe *Insecta*, seuls trois ordres ont été confirmés comme étant des hôtes des baculovirus. Tous les baculovirus sont restreints à un ordre, et à l'intérieur de cet ordre, la plupart sont restreints à une seule famille et habituellement à une seule espèce ou à seulement quelques espèces étroitement associées. Les virus de la polyédrose nucléaire uniques (VPNU) alphabaculovirus et gammabaculovirus (par exemple, virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* et virus de la polyédrose nucléaire de *Mamestra brassicae* [VPNMabr]) peuvent infecter plus de 50 espèces couvrant plus de 13 familles de lépidoptères. Seuls les lépidoptères (alphabaculovirus, bêtabaculovirus), les tenthrèdes de l'ordre des hyménoptères (gammabaculovirus) et quelques espèces de diptères (deltabaculovirus) ont été confirmés comme étant des hôtes de baculovirus. Il n'y a pas d'infection croisée des baculovirus entre ces ordres. Les baculovirus n'infectent pas les coquerelles, les sauterelles et les pucerons, et on n'a pas montré qu'ils infectent les insectes prédateurs et utiles non phytophages comme les coccinelles, les parasitoïdes et les abeilles domestiques. Même s'ils n'infectent pas les parasitoïdes, les baculovirus peuvent causer la mort prématurée de l'hôte larvaire et provoquer une concurrence pour les ressources qui peut affecter la santé et la survie des parasitoïdes. Ces derniers sont souvent des insectes généralistes et même s'il y avait un appauvrissement des populations d'insectes traitées par le virus, l'absence d'effets non ciblés sur les autres hôtes potentiels offrirait probablement des hôtes pouvant remplacer les parasitoïdes. En outre, les études suggèrent que certains parasitoïdes transmettent les baculovirus (par exemple, le VPNLd) et contribuent aux épizooties virales.

Il a été reconnu que le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* a une gamme d'hôtes relativement large parmi les baculovirus. Il ressort d'un examen approfondi de la littérature qu'il y a 59 espèces dans 13 familles qui sont des hôtes permissifs du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*. Cependant, ces résultats étaient limités, car seulement quelques-unes d'entre elles présentaient des DL_{50} réelles, et dans certaines études, les infections latentes ne pouvaient être exclues. De plus, pour certains des hôtes permissifs signalés, il fallait utiliser des doses élevées (biologiquement non pertinentes) pour produire de faibles niveaux de mortalité, et très peu d'études ont évalué la capacité de production du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* chez d'autres hôtes. Par conséquent, pour de nombreuses espèces, le potentiel de propagation au sein d'une population non ciblée n'a pas été démontré.

Afin de comparer la similarité de la gamme d'hôtes de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* à celle des autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* qui ont été évaluées dans la littérature, on a réalisé des essais de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* sur son hôte naturel, la fausse-arpenteuse du chou (*Trichoplusia ni*), sur un hôte permissif (*Spodoptera exigua*), ainsi que sur deux hôtes non permissifs (*Helicoverpa armigera* et *Lymantria dispar*). On a laissé les chenilles s'alimenter d'insectes qui avaient été contaminés en surface ou mélangés avec différentes concentrations de corps d'inclusion polyédriques de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*. Pour comparer directement les essais biologiques avec les résultats publiés dans la littérature, on a laissé toutes les chenilles consommer la nourriture contaminée pendant la durée de l'essai, sauf pour la chenille *L. dispar*, qui a été transférée à un régime sans inoculation après 48 heures. On a laissé les chenilles s'alimenter jusqu'à ce que les premières chenilles atteignent le dernier instar, c'est-à-dire entre 9 et 19 jours après l'infection, tout dépendant de l'espèce, et à ce moment les taux de mortalité ont été consignés. Les doses allaient de 2×10^3 à 2×10^8 CIP/mL pour *L. dispar*, de 2×10^4 à 2×10^8 CIP/g pour *H. armigera*, de 5×10^2 à 6×10^4 CIP/g pour *S. exigua* et de 60 à 4×10^4 CIP/g pour *T. ni*. Les données de trois expériences répétées, chacune ayant utilisé 32 (*L. dispar* et *T. ni*) ou 50 chenilles (*S. exigua* et *H. armigera*) par traitement ont été regroupées et analysées par la méthode des probits. L'infectivité de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* chez toutes les espèces était plus faible que son hôte naturel, *T. ni*, les rapports de risque unitaire allaient d'aussi peu que 114 fois moins infectieux chez l'hôte permissif (*S. exigua*) jusqu'à 286 à 207 fois moins infectieux chez l'hôte non permissif (*L. dispar*). Pour toutes les espèces, on a obtenu des DL_{50} qui étaient comparables ou supérieures (c'est-à-dire moins infectieuses) que les données précédemment publiées et obtenues avec d'autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, à l'exception de *T. ni*, qui était un hôte légèrement plus permissif (64×) pour la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*. Par conséquent, cette souche présente une gamme d'hôtes et une virulence similaires à celles des autres souches du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

Une recherche indépendante de la littérature scientifique publiée, réalisée par PubMed, n'a révélé aucun rapport d'effets nocifs sur les oiseaux, les plantes, les mammifères sauvages, les arthropodes (exception faite des hôtes connus) et les invertébrés non arthropodes.

D'après tous les renseignements disponibles sur les propriétés biologiques de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* et de ses effets prévus sur les organismes terrestres non ciblés, il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage aux oiseaux, aux mammifères sauvages, aux invertébrés arthropodes terrestres non ciblés, aux invertébrés non arthropodes et aux plantes terrestres ne résultera de l'utilisation proposée de Loopex en serre.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Des justifications scientifiques acceptables ont été présentées pour demander l'exemption des exigences relatives aux essais de niveau I pour les organismes aquatiques non ciblés, d'après un examen approfondi de la littérature scientifique publiée, y compris les résultats d'essais écotoxicologiques réalisés sur divers baculovirus. Cette justification s'appuie sur les éléments suivants :

- les baculovirus ne sont pas toxiques pour les animaux vertébrés aquatiques (poisson), les arthropodes, les invertébrés non arthropodes et les plantes, comme le montre la littérature scientifique indiquant l'absence d'effet nocif sur ces organismes non ciblés;
- les baculovirus sont infectieux seulement pour les insectes du même ordre dont ils ont été isolés à l'origine;
- les baculovirus sont omniprésents et persistants dans les écosystèmes aquatiques, mais on n'a signalé aucun impact négatif des baculovirus sur les écosystèmes autres que les effets sur l'insecte hôte ciblé.

Poisson

Dans une étude de 30 jours, 2 groupes (36/groupe) de truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss)* ont été exposés par voie aquatique ($2{,}4 \times 10^4$ virus par litre d'eau) et par voie orale (intubation) à une dose de 3×10^6 VPNNele par gramme de poisson. Après le traitement, six poissons de chaque groupe ont été sacrifiés aux jours 0, 1, 3, 7, 14 et 30. Au moment de la nécropsie, on a prélevé des échantillons de sérum, des échantillons de tissus pour l'examen histologique et des échantillons qui ont été congelés pour les études sur l'inoculation du virus. On n'a constaté aucune mortalité, ni aucun effet nocif dans cette étude. Les truites arc-en-ciel n'ont pas été affectées par l'exposition au VPNNele en milieu aquatique ou par le régime alimentaire.

Dans une autre étude, de jeunes salmonidés (*Oncorhynchus tshawytscha*, *O. kistustch* et *O. mykiss*) au stade des alevins ont été exposés par trois voies (injection intrapéritonéale, régime alimentaire et milieu aquatique). Les trois espèces de poisson ont été exposées par voie intrapéritonéale à $1{,}7 \times 10^2$ virions bourgeonnés du VPNOp par poisson; on les a observées pour déceler des effets nocifs pendant 30 jours après l'injection. Les poissons des trois espèces ont été exposés par voie aquatique (18 heures) et par le régime alimentaire (24 heures) au VPNOp à une dose équivalente de 100 acres. Après la période d'exposition, les poissons ont été transférés dans de l'eau non inoculée et observés pendant 30 jours. Les poissons ont été sélectionnés de façon aléatoire puis sacrifiés, et leurs tissus ont fait l'objet d'un examen macroscopique et histologique.

Afin de déterminer si le VPNOp était persistant dans le poisson, on a traité *O. kistutch* comme ci-dessus par voie intrapéritonéale, par le régime alimentaire et dans le milieu aquatique. Trois poissons ont été sacrifiés à chaque moment de l'échantillonnage (0, 12, 48 et 96 heures après le traitement) et les tissus des organes ont été regroupés, avec les intestins, puis traités et ils ont fait l'objet d'un essai biologique avec la chenille d'*Orgyia pseudotsugata*. Le VPNOp n'a causé aucun changement pathologique chez aucune des espèces de poisson par aucune des voies d'exposition. Les résultats des essais biologiques ont indiqué que le virus était éliminé ou inactivé dans les 8 heures suivant l'exposition dans le milieu aquatique ou 24 heures suivant l'exposition par voie intrapéritonéale ou par le régime alimentaire. Aucune des espèces de salmonidés ne présentait d'effet pathologique lorsqu'elles étaient exposées au VPNOp par les trois voies différentes. Les virions polyédriques et non inclus étaient inactivés par *O. kistutch* exposé au virus par les trois voies différentes.

Arthropodes

Dans une étude par le régime alimentaire de 30 jours, on a fait ingérer à 120 bouquets Mississippi (*Palaemonetes vulgaris*) (deux par conteneur) des granulés contenant $1,5 \times 10^7$ CIP d'*Autographa californica*/granulé deux fois par semaine. On n'a constaté aucune différence importante dans la mortalité entre les groupes traités et témoins. On n'a de plus constaté aucun effet nocif sur le comportement alimentaire, l'équilibre ou l'activité. Les résultats histopathologiques, ultrastructuraux et sérologiques indiquaient que l'exposition par le régime alimentaire n'avait pas entraîné d'infection ou de pathogénicité connexe.

Dans une étude de toxicité chronique de 21 jours, on a exposé *Daphnia magna* en milieu aquatique dans des conditions contrôlées à 10^2, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6 CIP de VPNNeab par mL. Le taux de survie des adultes était de 95 % à 10 % parmi les groupes traités. Le nombre moyen de rejetons par animal parent survivant était de 98 à 114. Il n'y avait pas de différence appréciable dans le taux de survie des adultes ou le nombre moyen de rejetons par animal parent survivant $P > 0,05$. Pour tous les critères d'effet évalués dans cette étude, la concentration sans effet était de 10^6 CIP/mL, et la plus faible concentration avec effet était supérieure à 10^6 CIP/mL. En raison de l'absence de réponse aux concentrations, la concentration efficace médiane à 50 % (CE_{50}) pour la reproduction a été estimée à plus de 10^6 CIP/mL.

Une recherche indépendante de la littérature scientifique publiée, réalisée par PubMed, n'a révélé aucun rapport faisant état d'effets nocifs sur les poissons, les invertébrés non arthropodes et les arthropodes aquatiques ainsi que les plantes aquatiques.

D'après tous les renseignements disponibles sur les effets de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* sur les organismes aquatiques non ciblés, il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage aux poissons, aux oiseaux, aux arthropodes aquatiques, aux invertébrés aquatiques non arthropodes et aux plantes terrestres ne résultera de l'utilisation proposée de Loopex en serre. Comme mesure de précaution générale, l'étiquette interdira aussi l'application directe de Loopex dans les milieux aquatiques, les estuaires et les habitats marins, et interdira aux personnes qui manipulent directement le produit de contaminer les eaux de surface en éliminant les eaux ayant servi au lavage de l'équipement.

4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Des renseignements sur la déclaration des incidents sont disponibles dans le site Web de l'ARLA. Ces incidents ont été examinés pour la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, ainsi que pour d'autres baculovirus homologués (virus de la polyédrose nucléaire du lymantridé du douglas de Menzies, VPNNele, VPNLd, les souches CMGV4 et M du VGCp, et VPNNeab). Au 22 août 2014, aucun incident mettant en cause ces baculovirus n'avait été signalé à l'ARLA.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Cinq essais d'efficacité en serre ont été présentés à l'appui de cette demande. Les données d'efficacité démontrent que le produit, aux doses de $2,5 \times 10^{10}$ à 1×10^{11} CIP/ha appliquées à un volume de pulvérisation de 400 L/ha, est efficace contre les chenilles de la fausse-arpenteuse du chou sur les cultures ciblées. La réduction des dommages aux feuilles et aux fruits a également été observée, mais non à un degré significatif. Les données démontrent également que le virus ne perd pas son efficacité avant 7 à 14 jours après l'application.

5.2 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit

Aucun signe de phytotoxicité n'a été observé dans les essais d'efficacité examinés.

5.3 Prise en compte des avantages

Le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est coté « priorité intermédiaire » dans la Base de données sur les priorités des producteurs canadiens pour la suppression de la fausse-arpenteuse du chou sur les tomates, les concombres et les poivrons de serre. Les autres produits de remplacement homologués pour la lutte contre la fausse-arpenteuse du chou sur les tomates, les concombres et les poivrons de serre sont *Bacillus thuringiensis* (Bt), le spinosad, le chlorantraniliprole, le tébufénozide (poivrons et tomates de serre seulement) et le chlorfénapyr (poivrons et tomates de serre seulement). En raison de sa gamme d'hôtes limitée (seules certaines espèces de lépidoptères de la famille des noctuidés), le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est compatible avec l'utilisation des insectes utiles aux fins de la lutte biologique. On peut l'utiliser en rotation avec Bt ou des insecticides chimiques.

Aucun cas de résistance au virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* chez la fausse-arpenteuse du chou n'a été signalé. Ce virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* représente un nouveau mode d'action utilisable contre les chenilles de ce parasite. Étant donné l'efficacité démontrée du produit et sa compatibilité avec les traitements à Bt, avec les insecticides chimiques et avec les insectes utiles, Loopex pourrait jouer un rôle important dans un programme de lutte intégrée sur des cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre.

5.4 Utilisations appuyées

L'utilisation de Loopex pour la suppression de la chenille de la fausse-arpenteuse du chou dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre est appuyée.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Le produit technique VPNMAc et Loopex ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5].

- Le produit technique VPNMAc ne répond pas aux critères de la voie 1, puisque la matière active qu'il renferme est un organisme biologique, et que les organismes biologiques ne sont pas assujettis aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.
- La préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation, contaminant ou impureté répondant aux critères de la voie 1.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans la matière active de qualité technique et les produits de formulation, ainsi que les contaminants de la préparation commerciale sont recherchés dans la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement

[5] Directive d'homologation DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.

tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, dont la directive DIR99-03 et la directive DIR2006-02[8], et elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1999)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA est parvenue aux conclusions suivantes :

- La matière active de qualité technique – le produit technique VPNMAc – ne contient aucun produit de formulation préoccupant pour la santé ou l'environnement inscrit sur la Liste des formulants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement (*Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643).

- La préparation commerciale – Loopex – ne contient aucun produit de formulation préoccupant pour la santé ou l'environnement inscrit sur la Liste des formulants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement (*Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643).

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

---

6 *Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 — Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 — Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 — Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 Avis d'intention NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

8 Directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

7.0 Sommaire

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué

Les données de caractérisation du produit technique VPNMAc et de Loopex ont été jugées adéquates aux fins d'évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et pour l'environnement. Le produit technique a été caractérisé et les spécifications de la préparation commerciale ont été confirmées par des analyses portant sur un nombre suffisant de lots. Des données sur la stabilité à l'entreposage sont requises. Entre-temps, les étiquettes du produit technique VPNMAc et de Loopex doivent indiquer que la période d'entreposage maximale est de six mois à 4 °C ou moins.

7.2 Santé et sécurité humaines

Les justifications scientifiques pour la demande d'exemption et les études d'infectivité et de toxicité aiguë réalisées sur d'autres baculovirus et soumises à l'appui de la demande visant la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ont été jugées suffisamment complètes pour permettre la prise d'une décision au sujet de l'homologation. On prévoit que le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* aura une faible toxicité et ne sera ni infectieux ni pathogène par les voies d'exposition orale, pulmonaire, intrapéritonéale et cutanée. Les renseignements disponibles permettent également de croire que Loopex n'est pas un irritant pour la peau. Loopex est considéré comme un irritant oculaire en raison de l'absence d'études sur l'irritation oculaire et, par conséquent, les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette. Comme le produit technique VPNMAc et Loopex sont considérés comme des sensibilisants potentiels, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer également dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette des deux produits.

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent et manipulent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, la principale voie d'exposition étant la voie cutanée.

Chez les personnes exposées à de grandes quantités de Loopex, on pourrait voir apparaître une sensibilité respiratoire ou cutanée après des expositions répétées au produit, car tous les microorganismes, dont la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, renferment des substances possiblement sensibilisantes. Ainsi, quiconque manipule ou applique Loopex doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, et un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le NIOSH ou un appareil de protection respiratoire approuvé par le NIOSH, avec un filtre N-95, P-95 ou R-95. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les endroits fermés (notamment les serres) où Loopex a été appliqué tant que le brouillard de pulvérisation ne s'est pas déposé.

On s'attend à ce que le risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, découlant de l'exposition occasionnelle ou de l'exposition chronique par le régime alimentaire soit négligeable et non préoccupant. Ceci s'appuie sur plusieurs faits : l'utilisation proposée en serre, le profil de faible toxicité/pathogénicité de la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, du produit technique VPNMAc et de Loopex, et l'absence d'augmentation soutenue de l'exposition occasionnelle au-delà des concentrations naturellement présentes. La spécification d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requise pour la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*.

7.5 Risque environnemental

Les justifications et les publications scientifiques présentées en faveur du produit technique VPNMAc et de Loopex ont été jugées suffisamment exhaustives pour permettre la prise d'une décision sur l'homologation. L'utilisation en serre de Loopex contenant la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* ne devrait pas poser de risque pour les organismes non ciblés si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette du produit est respecté.

D'après l'utilisation proposée de Loopex en serre, l'exposition des environnements terrestre et aquatique devrait être minimale. Par souci de précaution, l'étiquette interdira l'application directe de Loopex sur des habitats aquatiques (comme des lacs, des cours d'eau, des bourbiers, des étangs, des fondrières des Prairies, des ruisseaux, des marais, des réservoirs et des milieux humides), des habitats estuariens ou marins, et elle avisera les préposés à la pulvérisation de ne pas contaminer les eaux de surface en y déversant l'eau de rinçage de l'équipement.

7.6 Valeur

Loopex a une valeur pour lutter contre les chenilles de la fausse-arpenteuse du chou sur les tomates, les concombres et les poivrons de serre. Les utilisations appuyées répondent aux priorités de la Base de données sur les priorités des producteurs canadiens, et le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* contribue à la gestion de la résistance, car c'est un nouveau mode d'action utilisable contre la fausse-arpenteuse du chou. Le virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica* est compatible avec l'utilisation d'insectes utiles pour la lutte biologique, et on peut l'employer en rotation avec Bt ou des insecticides chimiques. Par conséquent, il pourrait constituer un outil utile dans le programme de lutte intégrée sur les tomates, les concombres et les poivrons de serre.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du produit technique VPNMAc et de Loopex, contenant comme matière active de qualité technique la souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica*, pour la suppression de la chenille de la fausse-arpenteuse du chou dans les cultures de concombres, de poivrons et de tomates de serre.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
ADN	*acide désoxyribonucléique*
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARN	acide ribonucléique
CE_{50}	concentration efficace entrainant un effet à 50 %
Cf	*Choristoneura fumiferana*
CIP	corps d'inclusion polyédriques
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cSt	centistoke
DL_{50}	dose létale à 50 %
DNCB	dinitrochlorobenzène
FHSA	*Federal Hazardous Substances Act*
FV	Fraser Valley
g	gramme
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
MAQT	matière active de qualité technique
mL	millilitre
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
VGCp	virus de la granulose de *Cydia pomonella*
VPN	virus de la polyédrose nucléaire
VPNCf	virus de la polyédrose nucléaire de *Choristoneura fumiferana*
VPNLd	virus de la polyédrose nucléaire de *Lymantria dispar*
VPNMAc	virus de la polyédrose nucléaire multiple d'*Autographa californica*
VPNNeab	virus de la polyédrose nucléaire de *Neodiprion abietis*
VPNNele	virus de la polyédrose nucléaire de *Neopridion lecontei*
VPNOp	virus de la polyédrose nucléaire d'*Orygia pseudotsugata*
VPNSl	virus de la polyédrose nucléaire de *Spodoptera littoralis*

Annexe I

Tableau 1 Toxicité et infectivité du produit technique VPNMAc et de Loopex

Type d'étude	Espèces, souches et doses	Résultats	Commentaires	Références
Toxicité et infectiosité aiguës du produit technique VPNMAc				
Toxicité aiguë par voie orale, toxicité aiguë par voie pulmonaire, infectivité par voie intraveineuse	Le demandeur a présenté des justifications scientifiques pour une exemption relative à la toxicité aiguë par voie orale, la toxicité aiguë par voie pulmonaire et l'infectivité par voie intraveineuse en raison de l'absence d'effets nocifs signalés, malgré la présence et la prévalence naturelles des baculovirus dans l'environnement, la gamme d'hôtes limitée associée aux baculovirus, l'absence de réplication ou d'expression virale chez les cellules non permissives et les résultats de nombreuses études d'innocuité réalisées avec des baculovirus sur des vertébrés et des mammifères. La demande d'exemption d'essais a été acceptée.			2329598 2329602* 2329613* 2329619* 2329622* 2329623* 2329624* 2329626* 2329628* 2329644* 2329646* 2329671* 2329676* 2329680* 2329696* 2329699* 2329700* 2329701* 2329702* 2329706* 2329707* 2329710* 2329716* 2329720* 2329723 2329725 2329726 2329727 2329736 2329744 2329726 2410352*

Culture tissulaire	Le demandeur a présenté des justifications scientifiques pour une exemption relative aux essais avec des cultures tissulaires en raison de l'absence d'effets nocifs signalés, malgré la présence et la prévalence naturelles des baculovirus dans l'environnement, la gamme d'hôtes limitée associée aux baculovirus, l'absence de réplication ou d'expression virale chez les cellules non permissives et les résultats de nombreuses études d'innocuité réalisées avec des baculovirus sur des vertébrés et des mammifères. La demande d'exemption d'essais a été acceptée.	Les références ci-dessus avec un * et 2329760 2329761 2329762 2329764
Toxicité aiguë et effet d'irritation de Loopex		
Toxicité aiguë par voie cutanée	Le demandeur a présenté des justifications scientifiques pour une exemption relative aux essais de toxicité aiguë par voie cutanée en raison de l'absence d'effets nocifs signalés, malgré la présence et la prévalence naturelles des baculovirus dans l'environnement, la gamme d'hôtes limitée associée aux baculovirus, l'absence de réplication ou d'expression virale chez les cellules non permissives, les résultats de nombreuses études par voie cutanée réalisées avec des baculovirus sur des animaux de laboratoire, ainsi que l'identité et l'utilisation prévalente des produits de formulation dans des produits de consommation. La demande d'exemption d'essais a été acceptée.	Les références ci-dessus avec un * et 2329750 2329752 2410353
Irritation cutanée	Le demandeur a présenté des justifications scientifiques pour une exemption relative aux essais d'irritation cutanée en raison de l'absence d'effets nocifs signalés, malgré la présence et la prévalence naturelles des baculovirus dans l'environnement, la gamme d'hôtes limitée associée aux baculovirus, l'absence de réplication ou d'expression virale chez les cellules non permissives, les résultats de nombreuses études d'irritation cutanée réalisées avec des baculovirus sur des animaux de laboratoire, ainsi que l'identité et l'utilisation prévalente des produits de formulation dans des produits de consommation. La demande d'exemption d'essais a été acceptée.	Les références ci-dessus avec un * et 2329754 2329755 2329756 2410353 2410358
Irritation oculaire	Aucun renseignement n'a été présenté au sujet de l'irritation oculaire.	-
Sensibilisation	Selon une étude de sensibilisation, le VPN de *Neodiprion lecontei* ne cause pas de réaction cutanée différée. L'Agence présume toutefois que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent induire des réactions d'hypersensibilité, quels que soient les résultats des études de sensibilisation.	2329758 2329759

Tableau 2 Toxicité chez les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Protocole	Effet important, Commentaires	Référence
Organismes terrestres				
Vertébrés				
Oiseaux	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte et la faible gamme d'hôtes de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les oiseaux.			ARLA 2329768 2329783
Mammifères sauvages	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte et la faible gamme d'hôtes de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les mammifères sauvages non ciblés.			ARLA 2329768 2329786
Invertébrés				
Arthropodes				
Arthropodes terrestres	Une demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai a été déposée, basée sur la spécificité de l'hôte et la faible gamme d'hôtes de l'AMLA et les résultats des essais biologiques qui confirment que la souche FV 11 du VPNMAc a la même gamme d'hôtes que les autres isolats de VPNMAc, et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les arthropodes terrestres.			ARLA 2329768 2329806
Non-arthropodes				
Invertébrés terrestres autres que les arthropodes	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte et la faible gamme d'hôtes de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les invertébrés non arthropodes terrestres non ciblés.			ARLA 2329768 2329811 2329791
Plantes				
Plantes	Une demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai a été déposée. Les baculovirus infectent seulement les larves des insectes et la littérature scientifique ne signale pas d'effets nocifssur les plantes. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les plantes terrestres.			ARLA 2329768 2329812
Microorganismes				

Microorganismes	Une demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai a été déposée. Les baculovirus infectent seulement les larves des insectes et on ne recense aucun rapport indiquant des effets nocifs sur les microorganismes. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les microorganismes.	ARLA 2329768
Organismes aquatiques		
	Vertébrés	
Poisson	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les poissons.	ARLA 2329768 239788 239789 239790
	Invertébrés	
Arthropodes aquatiques	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte et la faible gamme d'hôtes de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les arthropodes aquatiques.	ARLA 2329768 2329808
Invertébrés aquatiques autres que les arthropodes	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte et la faible gamme d'hôtes de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les invertébrés non arthropodes.	ARLA 2329768
	Plantes	
Plantes aquatiques	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, basée sur la spécificité de l'hôte de l'AMLA et sur le fait que la littérature scientifique n'avait signalé aucun cas d'effet nocif. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation des risques d'effets nocifs sur les plantes aquatiques.	ARLA 2329813 2329768

Références

PMRA Document Number	Reference
2329602	2003, ENVIRONMENTAL IMPACTS OF MICROBIAL INSECTICIDES, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1,M9.5.1
2329612	2003, Can Host Susceptibility to Baculovirus Infection be Predicted from Host Taxonomy or Life History?, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1
2329613	BIOLOGY OF BACULOVIRUSES VOLUME 1 BIOLOGICAL PROPERTIES AND MOLECULAR BIOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1
2329614	1997, Liquefaction of Autographa californica Nucleopolyhedrovirus-Infected Insects Is Dependent on the Integrity of Virus-Encoded Chitinase and Cathepsin Genes, DACO: M1.2,M2.7.2
2329616	2001, Autographa californica M Nucleopolyhedrovirus ProV-CATH is Activated during Infected Cell Death, DACO: M1.2,M2.7.2
2329617	1991, A NEW BROAD HOST SPECTRUM NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS ISOLATED FROM A CELERY LOOPER,ANAGRAPHA FALCIFERA, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1
2329622	Recent Advances in Our Knowledge of Baculovirus Molecular Biology and Its Relevance for the Registration of Baculovirus-Based Products for Insect Pest Population Control, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1,M9.5.1
2329624	2002, ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS,PESTICIDES AND BIOCHNOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1
2329625	1986, INSECT PATHOGENIC VIRUSES AS PEST CONTROL AGENTS, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1
2329626	2011, BACULOVIRUS MOLECULAR BIOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1
2329628	2007, THE BACULOVIRUSES OCCLUSION-DERIVED VIRUS: VIRION STRUCTURE AND FUNCTION, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M2.7.2,M4.1
2329631	2009, Baculovirus Host-Range, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1
2329632	1973, INFECTIVITY OF A NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS FROM THE ALFLFA LOOPER, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1
2329641	M 2.7 Characterization of the MPCA, DACO: M2.7.1

2329643	M2 Product Characterization and Analysis M2.7 Characterization of MPCA M 2.7.2 Biological Properties of the MPCA., DACO: M2.7.2
2329644	2011, Nucleopolyhedrovirus Detection and Distribution in Terrestrial, Freshwater, and Marine Habitats of Appledore Island, Gulf of Maine, DACO: M2.7.2,M4.1,M9.1
2329645	2013, ROLE OF INTERACTION BETWEEN AUTOGRAPHA CALIFORNICA MULTIPLE NUCLEOPOLYHEDROVIRUS PROCATHEPSIN AND CHITINASE CHITIN-BINDING OR ACTIVE-SITE DOMAINS IN VIRAL CATHEPSIN PROCESSING, DACO: M2.7.2
2329646	2005, The role of food plant and pathogen-induced behaviour in the persistence of a nucleopolyhedrovirus, DACO: M2.7.2,M4.1
2329648	M 2.7.3 Characterization of MPCAs Derived Through Recombinant Nucleic Acid Technologies, DACO: M2.7.3
2329649	M 2.8 Manufacturing methods and quality assurance, DACO: M2.8 CBI
2329653	M 2.9.2 Potency Estimate and Product Guarantee, DACO: M2.9.2 CBI
2329656	2006, Diet-surface overlay bioassay for potency determination of microbial products against lepidopteran larvae, DACO: M2.9.2 CBI
2329657	M 2.9.3 Unintentional Ingredients, DACO: M2.9.3
2329659	M 2 Product Characterization and Analysis, DACO: M2.10.2 CBI
2329660	2011, ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY, DACO: M2.10.2
2329661	2013, M 2.10.2-Loopex 1-3.pdf, DACO: M2.10.2 CBI
2329662	2013, M 2.10.2-Loopex 4 and 6., DACO: M2.10.2 CBI
2329663	2013, LOOPEX One Year Storage Stability and Corrosion Characteristics at 5°C, DACO: M2.11 CBI
2329664	2013, M 2.11-Loopex batch 6T0.pdf, DACO: M2.11 CBI
2329665	SUMMARY OF PRODUCT PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES TESTS, DACO: M2.12 CBI
2329666	2013, Loopex; Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus (AcMNPV) FV#11, batch 6 Physical Properties, DACO: M2.12 CBI
2329667	2013, Loopex; Autographa californica multiple necleopolyhedrovirus(AcMNPV) FV#11, batch 6 Product Chemistry, DACO: M2.12 CBI
2329676	2004, Extraction, detection and persistence of extracellular DNA in forest litter microcosms, DACO: M4.1
2410321	2011, M2.7.1 AcMNPV FV11 DNA sequence, DACO: M2.7.1 CBI
2410323	2012, AcMNPV-FV11 Genome Analysis (Gene Parity Plot & Phylogeny), DACO: M2.7.1

2410330	2003, Ancient Coevolution of Baculoviruses and Their Insect Hosts, DACO: M2.7.1
2410337	2012, MSDS OPTIM Glycerine 99.7%, USP-EP, DACO: M2.9.1
2410339	M 2.10.2 Microbial contaminants analysis, DACO: M2.10.2 CBI
2410342	2013, CHEMICALS USED FOR DECONTAMINATION AND STERILIZATION, DACO: M2.10.2 CBI
2410344	2013, Sanitation: Diet Room & Neonate Room, DACO: M2.10.2 CBI
2410347	2013, Sanitation: Purification Lab and Virus Production Lab, DACO: M2.10.2 CBI
2410348	2014, INTRAPERITONEAL BATCH TESTING OF BACULOVIRUS IN MICE, DACO: M2.10.2 CBI
2410349	2014, Principal Investigator's Report, TEH-188 - Occlusion Bodies Counts of AcMNPV FV#11 Batches, DACO: M2.10.2 CBI
2467099	M2.8 Manufacturing Methods and Quality Assurance, DACO: M2.8 CBI
2467105	M2.9.3 Unintentional Ingredients, DACO: M2.9.3 CBI

2.0 IMPACT ON HUMAN AND ANIMAL HEALTH

PMRA Document Number	Reference
2329598	2007, Biosafety of Recombinant and Wild Type Nucleopolyhedroviruses as Bioinsecticides, DACO: M1.2,M4.1,M4.2.2
2329602	2003, ENVIRONMENTAL IMPACTS OF MICROBIAL INSECTICIDES, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1,M9.5.1
2329613	BIOLOGY OF BACULOVIRUSES VOLUME 1 BIOLOGICAL PROPERTIES AND MOLECULAR BIOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1
2329619	1975, BACULOVIRUSES FOR INSECT PEST CONTROL: SAFETY CONSIDERATIONS, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M4.1,M9.1,M9.5.1
2329622	Recent Advances in Our Knowledge of Baculovirus Molecular Biology and Its Relevance for the Registration of Baculovirus-Based Products for Insect Pest Population Control, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1,M9.5.1
2329623	1973, TESTING PENAEID SHRIMP FOR SUSCEPTIBILITY TO AN INSECT NUCLEAR POLYEDR VIRUS, DACO: M1.2,M4.1,M9.1
2329624	2002, ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS,PESTICIDES AND BIOCHNOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1
2329626	2011, BACULOVIRUS MOLECULAR BIOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1
2329628	2007, THE BACULOVIRUSES OCCLUSION-DERIVED VIRUS: VIRION STRUCTURE AND FUNCTION, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M2.7.2,M4.1
2329644	2011, Nucleopolyhedrovirus Detection and Distribution in Terrestrial, Freshwater, and Marine Habitats of Appledore Island, Gulf of Maine, DACO: M2.7.2,M4.1,M9.1

2329646 2004, The role of food plant and pathogen-induced behaviour in the persistence of a nucleopolyhedrovirus, DACO: M2.7.2,M4.1

2329671 M 4 Human Health and Safety Summary, DACO: M10.3.2.1,M4.1,M4.4,M4.5.2,M9.1

2329676 2004, Extraction, detection and persistence of extracellular DNA in forest litter microcosms, DACO: M4.1

2329680 1984, INTERATION OF AUTOGRAPHIA CALIFORNICA NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUSWITH TWO NONPERMISSIVE CALL LINES, DACO: M4.1

2329696 1973, THE PRESENCE OF NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUSES OF TRICHOPLUSIA ni ON CABBAGE FROM THE MARKET SHELF, DACO: M4.1

2329699 1972, IN VITRO ATTEMPTS TO INFECT PRIMATE CELLS WITH THE NUCLEOPOLYHEDROSIS VIRUS OF HELIOTHIS, DACO: M4.1

2329700 1980, Lautenschlager et al 1980, DACO: M4.1,M9.1

2329701 2010, Qualified Presumption of Safety (QPS): A generic risk assessment approach for biological agents notified to the European Food Safety Authority (EFSA), DACO: M4.1

2329702 2008, OCCLUSION-DERIVED BACULOVIRUS: INTERACTION WITH HUMAN CELLS AND EVALUATION OF THE ENVELOPE PROTIEN P74 AS A SURFACE DISPLAY PLATFORM, DACO: M4.1

2329706 1977, INTERACTIONS BETWEEN NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUSES AND VERTEBRATE CELLS, DACO: M4.1

2329707 1997, Efficient gene transfer into various mammalian cells, including non-hepatic cells, by baculovirus vectors, DACO: M4.1

2329710 1983, AUTOGRAPHIA CALIFORNICA NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS (AcNPV) DNA DOES NOT PERSIST IN MASS CULTURES OF MAMMALIAN CELLS, DACO: M4.1

2329716 1996, PREY SELECTION AND BACULOVIRUS DISSEMINATION BY CARABID PREDATORS OF LEPIDOPTERA, DACO: M4.1,M9.1

2329720 1983, In Vitro Survey of Autographa californica Nuclear Polyhedrosis Virus Interaction with Nontarget Vertebrate Host Cells, DACO: M4.1

2329723 M 4 Human Health and Safety Testing M 4.2 Infectivity and Toxicity M 4.2.2 Acute oral infectivity and toxicity, DACO: M4.2.2

2329725 Tolerance testing of AcNPV nuclear polyhedrosis virus following single-dose administration to SPF Wistar rats, DACO: M4.2.2

2329726 Litton Bionetics Inc,1975, DACO: M4.2.2

2329727 M 4.2.3 Acute pulmonary infectivity and toxicity, DACO: M4.2.3

2329736 1975, INSUSCEPTIBILITY OF THE RHESUS MONKEY, MACACA MULATTA, TO AN INSECT VIRUS, BACULOVIRUS HELIOTHIS, DACO: M4.2.3

2329744 M 4 Human Health and Safety Testing M 4.3 Acute Infectivity (IV or IP) M 4.3.2 Intravenous (IV) Infectivity, DACO: M4.3.2

2329746 2003, ACUTE INJECTION TOXICITY OF NEODIPRION ABIETIS NUCLEOPOLYHEDROVIRUS (NeabNPV), DACO: M4.3.2,M4.4

2329750 M 4.4 Acute Dermal Toxicity study, DACO: M4.4

2329752 M4.4,M4.5.2 EUSEBA, 1989, DACO: M4.4,M4.5.2

2329754 M 4.5.2 Dermal irritation study, DACO: M4.5.2

2329755 Acute dermal irritation/corrosion: Granupom SC (CpGV), DACO: M4.5.2

2329756 M4.5.2 Litron Biometics 1975, DACO: M4.5.2

2329758 M 4.6 Reporting on hypersensitivity incidence, DACO: M4.6

2329759 1986, REPORT OF DERMAL HYPERSENSITIVITY OF LECONTVIRUS ON GUINEA PIGS, DACO: M4.6

2329760 M 4.7 Tissue culture, DACO: M4.7

2329761 1992, SAFETY OF MICROBIAL INSECTICIDES, DACO: M4.7

2329762 1981, THE EFFECT OF A NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS OF THE RED-HEADED PINE SAWFLY, NEODIPRION LECONTEI, ON THE METABOLISM OF VERTEBRATE CELLS, DACO: M4.7

2329764 M4.7 Tissue Culture, DACO: M4.7

2410352 2010, Baculovirus as Vaccine Vectors, DACO: M4.1,M4.4,M4.5.2

2410353 M 4.4 Acute Dermal Toxicity, DACO: M4.4

2410358 1998, Acute dermal irritation/corrosion: Granupom SC (CpGV), DACO: M4.5.2

3.0 Environment

2329602 2003, ENVIRONMENTAL IMPACTS OF MICROBIAL INSECTICIDES, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1,M9.5.1

2329612 2003, Can Host Susceptibility to Baculovirus Infection be Predicted from Host Taxonomy or Life History?, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1

2329613 BIOLOGY OF BACULOVIRUSES VOLUME 1 BIOLOGICAL PROPERTIES AND MOLECULAR BIOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1

2329617 1991, A NEW BROAD HOST SPECTRUM NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS ISOLATED FROM A CELERY LOOPER,ANAGRAPHIA FALCIFERA, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1

2329618 1997, Potential Replication of Recombinant Baculoviruses in Nontarget Insect Species: Reporter Gene Products as Indicators of Infection, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M9.5.1

2329619 1975, BACULOVIRUSES FOR INSECT PEST CONTROL: SAFETY CONSIDERATIONS, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M4.1,M9.1,M9.5.1

2329622 Recent Advances in Our Knowledge of Baculovirus Molecular Biology and Its Relevance for the Registration of Baculovirus-Based Products for Insect Pest Population Control, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1,M9.5.1

2329623 1973, TESTING PENAEID SHRIMP FOR SUSCEPTIBILITY TO AN INSECT NUCLEAR POLYEDR VIRUS, DACO: M1.2,M4.1,M9.1

2329624 2002, ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS,PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.1

2329625 1986, INSECT PATHOGENIC VIRUSES AS PEST CONTROL AGENTS, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.5.1

2329626 2011, BACULOVIRUS MOLECULAR BIOLOGY, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M9.5.1

2329629	2011, Paleozoic origin of insect large dsDNA viruses, DACO: M11.2.M9.5.1
2329631	2009, Baculovirus Host Range, DACO: M11.2.M2.7.2,M4.1,M9.5.1
2329632	1975, INFECTIVITY OF A NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS FROM THE ALFALFA LOOPER, DACO: M11.2.M2.7.2,M9.5.1
2329668	2011, Nucleopolyhedrovirus Detection and Distribution in Terrestrial, Freshwater, and Marine Habitats of Appledore Island, Gulf of Maine, DACO: M2.7.2,M4.1,M9.1
2329654	BIOASSAYS WITH ARTHROPODS, DACO: M2.9.2
2329655	BIOASSAYS WITH ARTHROPODS, DACO: M2.9.2
2329657	M 2.9.3 Unintentional Ingredients, DACO: M2.9.3
2329671	M 4 Human Health and Safety Summary, DACO: M10.3.2.1,M4.1,M4.4,M4.5.2,M9.1
2329697	2004, Ancient Coevolution of Baculoviruses and Their Insect Hosts, DACO: M4.1,M9.1
2329700	1980, Lautenschlager et al 1980, DACO: M4.1, M9.1
2329716	1996, PREY SELECTION AND BACULOVIRUS DISSEMINATION BY CARABID PREDATORS OF LEPIDOPTERA, DACO: M4.1,M9.1
2329765	M 9 Environmental Toxicology/Nontarget Organism Testing M 9.1 Summary, DACO: M9.1
2329766	2013, CFS GLFC Letter of Access, DACO: M9.1
2329767	2013, M9.1 CFS AFC Letter of Access, DACO: M9.1
2329768	M 9 Environmental Toxicology/Nontarget Organism Testing M 9.1 Environmental Toxicology Literature Review, DACO: M9.1
2329769	1997, THE BACULOVIRUSES, DACO: M9.1
2329770	1983, A Simple System for the Preliminary Evaluation of Infectivity and Pathogenesis of Insect Virus in a Nontarget Estuarine Shrimp, DACO: M9.1
2329771	2004, Extraction, detection and persistence of extracellular DNA in forest litter microcosms, DACO: M9.1
2329772	1978, RESPONSE OF SMALL MAMMALS TO AERIAL APPLICATIONS OF THE NUCLEOPOLYHEDROSIS VIRUS OF THE GYPSY MOTH, LYMANTRIA DISPAR, DACO: M9.1,M9.3
2329773	1979, RESPONSE OF BIRDS TO AERIAL APPLICATION OF THE NUCLEOPOLYHEDROSIS VIRUS OF THE GYPSY MOTH, LYMANTRIA DISPAR, DACO: M9.1,M9.2.1
2329774	2007, A brief review of the past use of baculoviruses for the management of eruptive forest defoliators and recent developments on a newly virus in Canada, DACO: M9.1
2329776	2005, Aerial application of nucleopolyhedrovirus induces decline in increasing and peaking populations of Neodiprion abietis, DACO: M9.1
2329778	1979, ENVIRONMENTAL PERSISTENCE OF THE NUCLEOPOLYHEDROSIS VIRUS OF THE GYPSY MOTH LYMANTRIA DISPAR, DACO: M9.1
2329781	2009, Gypchek - Biinsecticide For The Gypsy Moth, DACO: M9.1
2329783	M 9.2.1 Avian Oral Testing, DACO: M9.2.1
2329784	1978, EFFECT OF NUCLEOPOLYHEDROSIS VIRUS ON TWO AVIAN PREDATORS OF THE GYPSY MOTH1, DACO: M9.2.1
2329785	AVIAN TOXICITY TEST OF THE NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS OF

THE REDHEADED PINE SAWFLY NEODIPRION LECONTE, DACO: M9.2.1

2329786 M 9.3 Wild Mammals, DACO: M9.3

2329788 M 9.6 Fish M 9.6.1 Freshwater Fish, DACO: M9.6.1

2329789 1976, EFFECTS OF THE DOUGLAS-FIR TUSSOCK MOTH NUCLEOPOLYHEDROSIS VIRUS (BACULOVIRUS) ON THREE SPECIES OF SALMONID FISH, DACO: M9.6.1

2329790 A STUDY ON THE EFFECTS OF RED-HEADED PINE SAWFLY, NEODIPRION LECONTEI, POLYHEDROSIS VIRUS TO RAINBOW TROUT, S. GAIRDNERI, AND DAPHNIA PULEX, DACO: M9.6.1

2329791 M 9. 5.1 Terrestrial Arthropods, Non-Target Insect Testing, DACO: M9.5.1

2329792 1993, SPECIFICITY TESTING OF THE NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS OF THE GYPSY MOTH, LYMANTRIA DISPAR (L.) (LEPIDOPTERA: LYMANTRIIDAE), DACO: M9.5.1

2329793 1998, *Lymantria dispar* Nucleopolyhedrovirus hrf-1 Expands the Larval Host Range of *Autographa californica* Nucleopolyhedrovirus, DACO: M9.5.1

2329795 1990, Risk Assessment Studies: Detailed Host Range Testing of Wild-Type Cabbage Moth, Mamestra brassicae (Lepidoptera: Noctuidae), Nuclear Polyhedrosis Virus, DACO: M10.3.2.2,M9.5.1

2329797 1991, Intra-Host Interactions between a Braconid Endoparasitoid, *Apanteles glomeratus*, and a Baculovirus for Larvae of *Pieris brassicae*, DACO: M10.3.2.2,M9.5.1

2329798 1996, Species-Specific Effects of the hcf-1 Gene on Baculovirus Virulence, DACO: M9.5.1

2329799 1997, THE MOLECULAR BASIS OF BACULOVIRUS HOST RANGE, DACO: M9.5.1

2329800 1996, Granulosis Virus Infection of the Smaller Tea Tortrix (Lepidoptera: Tortricidae): Effect on the Development of the Endoparasitoid, *Ascogaster reticulatus* (Hymenoptera: Braconidae), DACO: M10.3.2.2,M9.5.1

2329801 1976, DISEASE-PARASITOID RELATIONSHIPS IN NATURAL POPULATIONS OF LYMANTRIA DISPAR IN THE NORTHEASTERN UNITED STATES, DACO: M10.3.2.2,M9.5.1

2329802 Long Term Evaluation of the Effects of *Bacillus thuringiensis kurstaki*, Gypsy Moth Nucleopolyhedrosis Virus Product Gypchek®, and *Entomophaga maimaiga* on Nontarget Organisms in Mixed Broadleaf-Pine Forests in the Central Appalachians, DACO: M9.5.1

2329803 1971, CROSS INFECTIVITY OF A NUCLEAR POLYHEDROSIS VIRUS ISOLATED FROM THE ALFALFA LOOPER, AUTOGRAPHA CALIFORNICA, DACO: M9.5.1

2329804 2012, Andermatt Biocontrol - SOP for laboratory bioassays, DACO: M9.5.1 CBI

2329806 M 9.5.1 Terrestrial arthropods - Non-target Insect Testing - *Lymantria dispar*, DACO: M9.5.1 CBI

2329807 M 9.5.1 Target and non-target insect testing - *Spodoptera exigua* and *Helicoverpa armigera*, DACO: M9.5.1 CBI

2329808 M 9.5.2 Aquatic Arthropods, DACO: M9.5.2

2329809 2004, CHRONIC TOXICITY OF ABIETIVIRUS USING DAPHNIA MAGNA REPRODUCTION TEST (OECD GUIDELINE 211) (TOX0339), DACO: M9.5.2
2329811 M 9.6 Non-Arthropod Invertebrates, DACO: M9.6
2329812 M 9.8.1 Terrestrial Plants, DACO: M9.8.1
2329813 M 9.8.2 Aquatic Plants, DACO: M9.8.2

9.0 Value

2329610 2007, Characterization of baculovirus isolates from *Trichoplusia ni* populations from vegetable greenhouses, DACO: M1.2,M10.2.1,M10.2.2,M2.7.1,M2.7.2,M4.1
2329618 1997, Potential Replication of Recombinant Baculoviruses in Nontarget Insect Species: Reporter Gene Products as Indicators of Infection, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M9.5.1
2329619 1975, BACULOVIRUSES FOR INSECT PEST CONTROL: SAFETY CONSIDERATIONS, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M4.1,M9.1,M9.5.1
2329621 2006, ON THE CLASSIFICATION AND NOMENCLATURE OF BACULOVIRUSES: A PROPOSAL FOR REVISION, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M4.1
2329628 2007, THE BACULOVIRUSES OCCLUSION-DERIVED VIRUS: VIRION STRUCTURE AND FUNCTION, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M2.7.2,M4.1
2329695 2011, THE pH IN THE GUT AND BLOOD OF THE LARCH SAWFLY, *PRISTIPHORA ERICHSONI* (HTG), AND OTHER INSECTS WITH REFERENCE TO THE PATHOGENICITY OF *BACILLUS CEREUS* FR. AND FR.1, DACO: M10.3.2.2,M4.1
2329709 1996, COMPARTMENTALIZATION OF DIGESTION, DACO: M10.3.2.2,M4.1
2329795 1990, Risk Assessment Studies: Detailed Host Range Testing of Wild-Type Cabbage Moth, *Mamestra brassicae* (Lepidoptera: Noctuidae), Nuclear Polyhedrosis Virus, DACO: M10.3.2.2,M9.5.1
2329797 1991, Intra-Host Interactions between a Braconid Endoparasitoid, *Apanteles glomeratus*, and a Baculovirus for Larvae of *Pieris brassicae*, DACO: M10.3.2.2,M9.5.1
2329800 1996, Granulosis Virus Infection of the Smaller Tea Tortrix (Lepidoptera: Tortricidae): Effect on the Development of the Endoparasitoid, *Ascogaster reticulatus* (Hymenoptera: Braconidae), DACO: M10.3.2.2,M9.5.1
2329801 1976, DISEASE-PARASITOID RELATIONSHIPS IN NATURAL POPULATIONS OF *LYMANTRIA DISPAR* IN THE NORTHEASTERN UNITED STATES, DACO: M10.3.2.2,M9.5.1
2329814 M 10 Value
M 10.1 Summary
M 10.2 Performance Assessment
M 10.2.1 Lab and Growth Chamber Studies, DACO: M10.1
2329815 M 10 Value
M 10.2 Performance Assessment

M 10.2.1 Laboratory and Growth Chamber Studies, DACO: M10.2.1

2329816 1985, Infectivity Difference Between the Two Phenotypes of *Autographa californica* Nuclear Polyhedrosis Virus: Importance of the 64K Envelope Glycoprotein, DACO: M10.2.1

2329817 M 10 Value Assessment
M 10.2 Performance Assessment
M 10.2.2 Greenhouse Studies, DACO: M10.2.2,M10.3.1

2329818 1978, ECOLOGICAL METHODS, DACO: M10.2.2

2329819 M 10 Value
M 10.3 Treatment Effects
M 10.3.1 Phytotoxicity/phytopathogenicity, DACO: M10.3.1

2329820 M 10 Value
M 10.3 Treatment Effects
M 10.3.2 Compatibility with Crop Protection/Management Practices
M 10.3.2.1 Effects on MPCA Performance, DACO: M10.3.2.1

2329821 M 10 Value
M 10.3 Treatment Effects
M 10.3.2 Compatibility with Crop Protection/Management Practices
M 10.3.2.2 Effects of the MPCA, DACO: M10.3.2.2

2329822 M 10 Value
M 10.4 Crop Resource Production Benefits
M 10.4.1 Profile of the MPCP, DACO: M10.4.1

2329823 M 10 Value
M 10.4 Crop Resource Production Benefits
M 10.4.2 Nature and Economics of the Cabbage Looper Problem in Canada, DACO: M10.4.2

2329824 2008, Positive association between resistance to *Bacillus thuringiensis* and overwintering survival of cabbage loopers, *Trichoplusia ni* (Lepidoptera: Noctuidae), DACO: M10.4.2,M10.4.3,M10.4.4

2329825 2003, Rapid evolution and the cost of resistance to *Bacillus thuringiensis* in greenhouse populations of cabbage loopers, *Trichoplusia ni*, DACO: M10.4.2,M10.4.3,M10.4.4

2329826 2013, CROP PROFILE FOR GREENHOUSE CUCUMBER IN CANADA, 2011, DACO: M10.4.2,M10.4.3,M10.4.4

2329827 2013, CROP PROFILE FOR GREENHOUSE PEPPER IN CANADA 2011b.pdf, DACO: M10.4.2,M10.4.3,M10.4.4

2329828 2013, CROP PROFILE FOR GREENHOUSE TOMATO IN CANADA,2011, DACO: M10.4.2,M10.4.3,M10.4.4

2329829 2010, Greenhouse, Sod and Nursery Industries, DACO: M10.4.2

2329830 M 10 Value
M 10.4 Crop Resource Production Benefits
M 10.4.3 Current Crop Protection Tools and Practices, DACO: M10.4.3

2329831 M 10 Value
M 10.4 Crop Resource Production Benefits
M 10.4.4 Contribution to IPM Strategies/Practices, DACO: M10.4.4

2329832 2010, Resistance to *Bacillus thuringiensis* in the cabbage looper (*Trichoplusia ni*) increases susceptibility to a nucleopolyhedrovirus, DACO: M10.4.4